

R. Wendland

Düsseldorf 1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548220_0022

Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der
Universität Düsseldorf

(Direktor: Prof. Dr. med. K. P. Schulitz)

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR
BIOMECHANIK DER BANDSCHEIBEN DURCH
INTRADISKALE INSTILLATION VON
POLYVINYLPIRROLIDON UND SILICON

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Rainer Wendland

1978



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. H. Reinauer

Referent

gez.: Prof. Dr. J. Krämer

Korreferent

gez.: Prof. Dr. H. G. Goslar

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	<u>Einleitung</u>	1
2	<u>Literatur</u>	3
2.1	Anatomie, Physiologie, Biochemie, Biomechanik u. Pathologie der Bandscheibe	3
2.2	Intradiskale Instillationen	10
3	<u>Zur Instillation verwendete Substanzen</u>	12
3.1	Periston (PVP 30)	12
3.2	Silastic (Siliconelastomer)	14
4	<u>Vorbereitung der Versuchspräparate</u>	16
5	<u>Quelldruckuntersuchungen mit Periston</u>	17
5.1	Arbeitsmethode -u. materialien , Versuchsaufbau und Durchführung	17
5.1.1	Arbeitsmethode	17
5.1.2	Geräte	17
5.1.3	Meßanordnung	18
5.1.4	Versuchsdurchführung und Messung des Quelldrucks	20
5.2	Ergebnisse und Diskussion	23
5.2.1	Ergebnisse	23
5.2.2	Diskussion	28
6	<u>Untersuchungen mit Silicon Elastomer Gel</u>	34

	Seite
6.1 Arbeitsmethode und Materialien, Versuchsaufbau und Durchführung	34
6.1.1 Arbeitsmethode	34
6.1.2 Geräte	35
6.1.3 Vorbereitung und Technik der Instillation	36
6.1.4 Messung der Bandscheibenhöhe	39
6.1.5 Messung des Druckverhaltens während der Instillation	42
6.1.6 Messung des Druckverlaufs unter Belastung	43
6.1.7 Makroskopische Untersuchung des Bandscheiben- innenraums der behandelten Präparate	43
6.2 Ergebnisse und Diskussion	44
6.2.1 Ergebnisse	44
6.2.2 Diskussion	50
7 <u>Zusammenfassung</u>	53
8 <u>Anhang</u>	54
9 <u>Literaturverzeichnis</u>	61

1 Einleitung

Jeder Mensch weist nach dem 30. Lebensjahr degenerative Veränderungen an seinen Bandscheiben auf. Dies bestätigen u.a. pathologisch-anatomische Untersuchungen von SCHMORL(1932), HIRSCH(1960), COVENTRY(1968), SCHMORL und JUNGHANNS(1968).

Die direkten und indirekten klinischen Folgeerscheinungen dieser regressiven Bandscheibenveränderungen (Diskosen) sind mit fast zwei Dritteln im lumbalen Bewegungssegment am häufigsten und werden unter dem Begriff Lumbalsyndrom zusammengefaßt.

Begünstigt wird die Entstehung des Lumbalsyndroms durch die speziellen anatomischen Verhältnisse im Bereich der Lendenwirbelsäule. Hierzu zählen die besonders enge Nachbarschaft von Spinalnerven, Bandscheiben und Wirbelgelenkflächen sowie die Kaliberzunahme (TÖNDURY 1970) der Nervenwurzeln von kranial nach kaudal.

Bei dieser ungünstigen Ausgangssituation können Veränderungen der Bandscheibenkontur oder Verschiebungen der Wirbel durch Lockerung und Höhenänderung der Bandscheiben schnell Beschwerden verursachen, zumal sich schon im Normalzustand mit der Höhenminderung, die sich unter der axialen Belastung im Laufe des Tages ergibt, das Lumen der lumbalen Foramina intervertebralia um $\frac{1}{5}$ verkleinert(KRÄMER 1973).

An der Lendenwirbelsäule kommt es darüberhinaus häufiger zur Einengung des Wirbelkanallumens durch dorsale

Bandscheibenprotrusionen und -prolapse infolge regressiver Veränderungen.

Auslösende Momente für die pathologische Verlagerung von Bandscheibengewebe sind nach KRÄMER (1978):

1. Hoher Bandscheibenbelastungsdruck
2. Hoher Quelldruck des Bandscheibengewebes und verminderte Widerstandskraft des Anulus fibrosus
3. Gefügelockerung mit Demarkierung von Bandscheibengewebe
4. Schub -und Scherkräfte

Neben einer Reduzierung bzw. Beseitigung der von außen einwirkenden Kräfte muß das therapeutische Bemühen daher darauf ausgerichtet sein, den Quelldruck des Bandscheibengewebes zu beeinflussen sowie eine Gefügelockerung zu stabilisieren, um eine Demarkierung von Bandscheibengewebe zu verhindern.

Aufgabe dieser Arbeit ist zu untersuchen, wie durch Instillation von Polyvinylpyrrolidon(Periston) und Siliconelastomer(Silastic) in den Nucleus pulposus lumbaler Bandscheiben die intradiskalen biomechanischen Verhältnisse beeinflußt werden können.

2. Literatur

2.1 Anatomie, Physiologie, Biochemie, Biomechanik und Pathologie der Bandscheibe

Das Bewegungssegment (SCHMORL und JUNGHANNS 1968) stellt die Bau -und Funktionseinheit der Wirbelsäule dar.

Wesentlicher Bestandteil des Bewegungssegments ist die Bandscheibe (Discus intervertebralis) mit Nucleus pulposus, Anulus fibrosus und Knorpelplatten. Weiterhin gehören zum Bewegungssegment die Hälften der benachbarten Wirbel mit den Wirbelgelenken, paravertebrale Bandverbindungen und alle Weichteile, die sich in gleicher Höhe im Wirbelkanal, Foramen intervertebrale sowie zwischen den Dorn -und Querfortsätzen befinden.

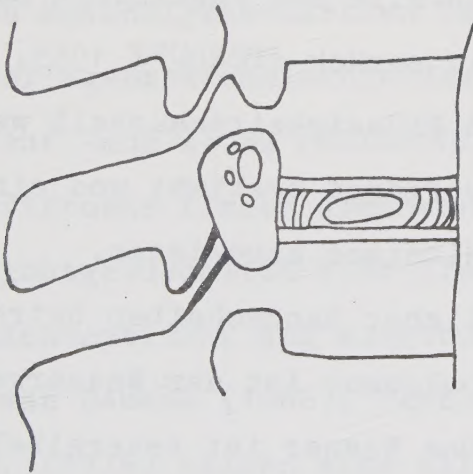


Abb. 2.1 Bewegungssegment der Lendenwirbelsäule
(nach JUNGHANNS)

Die hyalinen Knorpelplatten der Bandscheiben sind nach SCHMORL (1932) auf der Wirbelkörperschlußplatte mit einer Kalkschicht befestigt, die feine Poren zur Ernährung des Zwischenwirbelabschnitts durch Diffusion besitzt.

Der Bandscheibenring (Anulus fibrosus) besteht vorwiegend aus Fasern, die in Schraubenwindungen sich miteinander verflechtend von Wirbelkörper zu Wirbelkörper ziehen und über Sharpey'sche Fasern in den knöchernen Randleisten fest verankert sind. Die Faserringlamellen sind ventral und lateral zahlreicher und kräftiger als dorsal, wo der Anulus fibrosus nur wenige, relativ dünne Lamellen aufweist. Der Anulus fibrosus umschließt den Gallertkern (Nucleus pulposus). Dessen Grundlage stellt restliches Gewebe der Chorda dorsalis dar (TÖNDURY 1958).

Die Ernährung der Bandscheibe erfolgt nach dem 4. Lebensjahr ausschließlich per diffusionem. Während die zentralen Bandscheibenabschnitte von Anfang an durch Diffusion ernährt werden (TÖNDURY 1958), bildet sich auch die Gefäßversorgung der äußeren Anteile des Faserrings nach dem 2. Lebensjahr vollständig zurück (TÖNDURY 1955, HASSLER 1969). Stoffwechselprozesse und Flüssigkeitshaushalt werden somit allein durch Diffusionsvorgänge bestimmt und sind auf intakte osmotische Verhältnisse angewiesen.

Der Wassergehalt jugendlicher Bandscheiben beträgt zwischen 80 und 85%. Im Nucleus pulposus ist der Wassergehalt höher als im Anulus fibrosus. Das Wasser ist reversibel an die freien, ionisierten Gruppen der Makromoleküle in der Grundsubstanz gebunden und kann gegen hydrophile Gruppen bestimmter Substanzen ausgetauscht und in die interstitielle Flüssigkeit abgegeben werden (BUDDECKE 1970, KRÄMER 1973).

Neben der interstitiellen Flüssigkeit finden sich im Bandscheibengewebe noch Mineralstoffe, Fermente, organische Matrix und in geringen Mengen auch Fett.

In der Grundsubstanz finden sich vorwiegend Glykoproteine und hochmolekulare Polysaccharide, vor allem saure Mukopolysaccharide wie Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat, Keratansulfat und Heparin (BUDDECKE und SZIEGOLEIT 1964). Sie bilden ein hochpolymeres dreidimensionales Gittersystem, das der Grundsubstanz Viskosität verleiht. Aufgrund ihres hohen effektiven hydrodynamischen Volumens binden die Makromoleküle einen großen Teil der Bandscheibenflüssigkeit. Mit ihrer Hydratationskraft bestimmen die Mukopolysaccharide Quellbarkeit, Elastizität und Viskosität der Grundsubstanz. Die Biosynthese der Makromolekülgruppen im Bandscheibengewebe steht normalerweise im Gleichgewicht mit der Depolymerisation. Zur Aufrechterhaltung dieses Gleichgewichts ist ein regelmäßiger Stoffaustausch im Zwischenwirbelabschnitt notwendig. Ähnlich den Mukopolysacchariden der Grundsubstanz unterliegen auch die Kollagenmakromoleküle des Anulus fibrosus einem ständigen Auf -und Abbau (BUDDECKE 1970).

Im Anulus fibrosus finden sich vorwiegend Kollagenfasern in Form von dichtgebündelten Fibrillen mit geflechtartigem Verlauf. Lichtoptische und elektronenmikroskopische Untersuchungen von DAHMEN (1966), TAKEDA (1975) und BUCKWALTER und Mitarb. (1976) zeigen eine allmählich dichter werdende Struktur des Bandscheibengewebes zur äußeren Begrenzung hin. Für den Zusammenhalt der Kollagenfasern sorgen Mukopolysaccharide. Durch Verzahnung ihrer einzelnen Moleküle untereinander bildet sich eine makromolekulare Überstruktur, die durch das dreidimensionale Netzwerk der kollagenen Fasern mechanisch verfestigt wird. Solche Systeme stellen ein Hindernis für die Diffusion von Molekülen dar. Sie bilden eine Permeabilitätsbarriere, die den extrazellulären Stofftransport kontrollieren

kann (BUDDECKE 1970).

Diffusionsversuche mit Farbstofflösungen unterschiedlicher Molekülgröße haben gezeigt, daß nur Substanzen mit einem Molekulargewicht unter 400 die Bandscheibengrenzen passieren können (KRÄMER 1973).

Somit kommt den Grenzschichten die Funktion einer selektiv-permeablen Membran zu.

Bandscheibeninnenraum, Knorpelplatten, Anulus fibrosus und paravertebrales Gewebe bzw. Spongiosa der angrenzenden Wirbel stellen ein osmotisches System dar.

Mit Knorpelplatten und Bandscheibenring ist eine Permeabilitätsbarriere zwischen Bandscheibeninnenraum und paravertebrales Gewebe bzw. Wirbelkörperspongiosa geschaltet. Diese beiden Räume unterscheiden sich in erster Linie durch den hohen intradiskalen hydrostatischen Druck (Belastungsdruck).

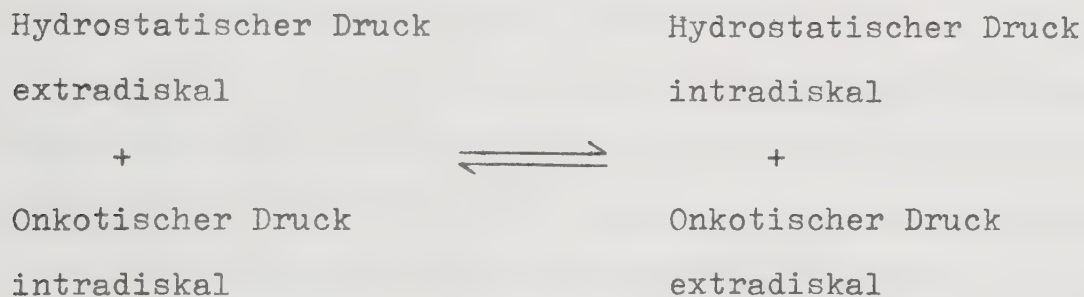
Gegen dieses Druckgefälle muß ein bandscheibenwärts gerichteter Flüssigkeitsstrom erfolgen, damit der Zwischenwirbelabschnitt nicht in kürzester Zeit ausgepreßt wird und austrocknet.

Die im Bandscheibeninnenraum befindlichen Makromoleküle - in erster Linie Mukopolysaccharide - üben einen sehr hohen osmotischen Druck aus und sind in der Lage, Flüssigkeit auch bei sehr hoher Druckbelastung zu halten bzw. aufzunehmen.

Die osmotische Flüssigkeitsbewegung erfolgt gegen den Belastungsdruck und hält solange an, bis dieser Druck dem osmotischen Druck das Gleichgewicht hält.

Zusätzlich zum kolloidosmotischen Druck der hochmolekularen Lösungen ist in der Bandscheibe außerdem der Quelldruck von Bedeutung. Es handelt sich dabei um den Druck, mit dem ein quellbarer Körper sich bei Wasserangebot gegen Widerstände ausdehnt (KRÄMER 1973).

Der Bandscheibeninnenraum zeichnet sich im Gegensatz zur Umgebung des Zwischenwirbelabschnitts durch einen hohen hydrostatischen und onkotischen Druck aus, wobei beide Kräfte den Flüssigkeitsstrom in den Bandscheibeninnenraum hinein und aus der Bandscheibe heraus entgegengesetzt beeinflussen. Aufgrund der Konzentrations -und Druckunterschiede an den Bandscheibengrenzen ergibt sich damit folgende Wechselbeziehung:



Diffusionsversuche mit Farbstoffen und radioaktiven Substanzen haben gezeigt, daß intradiskale Druckerhöhung über 80 kp Flüssigkeitsabgabe und Druckreduzierung unter 80 kp Flüssigkeitsaufnahme bedeuten (KRÄMER 1973).

Der druckabhängige Flüssigkeitsaustausch im Zwischenwirbelabschnitt des Menschen stellt einen Pumpmechanismus dar, der Wasser und niedermolekulare Stoffwechselsubstanzen an den Bandscheibengrenzen hin und herbewegt.

Dieser Mechanismus verbessert sowohl die Versorgung der Bandscheibenzellen mit Substraten als auch den Abtransport von Stoffwechselschlacken und erhält somit die Funktionsfähigkeit des Bewegungssegments.

Neben der Bewegungsvermittlung haben die Bandscheiben des Menschen auch statische Aufgaben zu erfüllen. Aufgrund ihrer enormen Eigenelastizität üben die Bandscheiben Stoßdämpfer-

funktionen bei allen axialen Belastungen der Wirbelsäule aus. Wie eine Flüssigkeitsblase überträgt der Gallertkern den axialen Druck gleichmäßig auf die knorpeligen Deckplatten sowie auf den Anulus fibrosus, dessen Fasern dann auf Zug beansprucht werden (HORTON 1958, NACHEMSON 1960).

Aufgrund der physiologischen Verlagerungsmöglichkeiten des Gallertkerns und der elastischen Eigenschaften des Faserrings stellt die Bandscheibe ein hochelastisches biomechanisches System dar, das bei normalem Gewebeturgor und Verstreckungsgrad den erheblichen statischen und dynamischen Belastungen der menschlichen Wirbelsäule gewachsen ist.

Wenn der Anulus fibrosus aufgrund von Rissen und Zermürbungserscheinungen seine Eigenelastizität verloren hat und das zentrale mobile Gallertgewebe über die physiologischen Grenzen hinaus verlagert werden kann, wird die Bandscheibe hingegen zu einem anfälligen Gebilde.

Die Hauptursache der allgemeinen Bandscheibendegeneration beim Menschen liegt in der frühzeitigen Alterung bradytropher Gewebe, begünstigt durch statisch mechanische Einflüsse (KRÄMER 1978). Mit der verschlechterten Stoffwechsellage und infolge mangelnder Anpassungsfähigkeit der Bandscheibenzellen ändern sich chemische Zusammensetzung (BUDDECKE 1964) und anatomische Struktur (RITCHIE 1970) des Zwischenwirbelabschnitts. Zahlreichen o.g. pathologisch-anatomischen Untersuchungen zufolge zeigen alle Strukturen des Zwischenwirbelabschnitts bereits im dritten Lebensjahrzehnt regelmäßig degenerative Veränderungen in Form von Zelluntergängen, Zellschwund, Faserzerfall und Auflockerung der Grundsubstanz. Im weiteren Verlauf stellen sich unter der erheblichen Druckbelastung Zusammenhangstrennungen im Bandscheibengewebe in Form von konzentrischen Spalten

und radiären Fissuren ein. Das Höhlensystem des Gallertkerns erweitert sich und schafft Verbindungen zu Fissuren im Anulus fibrosus (HIRSCH 1960, SCHMORL u. JUNGHANNS 1968).

Parallel zu den morphologischen Alterserscheinungen kommt es auch zu einer Änderung der chemischen Zusammensetzung der Bandscheiben. Ein charakteristisches Zeichen der Bandscheibenalterung ist die Abnahme des Wassergehalts und der Mukopolysaccharide, deren Molekulargewicht sich außerdem erniedrigt. Bei der enzymatischen Depolymerisation der Makromoleküle wird über eine vermehrte Teilchenzahl ionisierter Zwischenstufen der Abbauprodukte der intradiskale onkotische Druck vorübergehend erhöht und disponiert bei einem in seiner mechanischen Widerstandskraft bereits beeinträchtigten Anulus fibrosus zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr zu Bandscheibenprotrusionen und -prolapsen. Das therapeutische Bemühen ist hier darauf ausgerichtet, durch Instillation bestimmter Substanzen die Depolymerisation zu beschleunigen (Chemonucleolyse), aufzuhalten (Hyaluronidaseinhibitoren) oder die ionisierten Depolymerisationszwischenstufen zu neutralisieren (Quelldruckerniedrigung) (KRÄMER 1978).

Durch weiteren fermentativen Abbau erreichen die Spaltprodukte der intradiskalen Makromoleküle eine geringere Größe mit einem Molekulargewicht von weniger als 400, so daß sie die semipermeablen Grenzschichten des Zwischenwirbelabschnitts passieren können. Wenn nicht entsprechend Makromoleküle im Bandscheibeninnenraum nachproduziert werden, reduziert sich mit zunehmendem Alter der intradiskale onkotische Druck, und die Hydratationskraft nimmt ab. Dadurch trocknen die Bandscheiben aus. In diesen degenerativen Prozessen sind die Ursachen für Bandscheibenlockerung, Volumenänderung und Sinterung der Bandscheiben zu suchen.

Durch Volumenänderungen der Bandscheibe ändert sich die Ruhespannung der Fibrillen im Anulus fibrosus. Bei vermehrter Flüssigkeitsabgabe mit Höhenminderung des Intervertebralabschnitts erschlaffen die Fasern und der Verstreckungsgrad nimmt ab. Dies führt im Laufe der Zeit zu einer Zermürbung der Fasern. Die unelastisch und rissig gewordene Bandscheibe kann ihre Aufgabe als Stoßdämpfer und Halbgelenk im Bewegungssegment nicht mehr erfüllen und schafft damit die Voraussetzung für die Entstehung indirekt bandscheibenbedingter Beschwerden.

Therapeutisches Ziel muß es hier sein, die zur Bandscheibenlockerung und Höhenminderung führende Druck -und Volumenabnahme der Bandscheiben durch Instillation geeigneter Substanzen rechtzeitig zu verringern oder zu kompensieren. Hierzu soll im Folgenden der Effekt der Instillation von Periston und Silastic in die Bandscheibe untersucht werden.

2.2 Intradiskale Instillationen

Intradiskale Instillationen werden zu diagnostischen (Diskografie) und therapeutischen Zwecken vorgenommen. Durch Instillation chondrolytischer oder quelledruckreduzierender Mittel in den Zwischenwirbelabschnitt kann man die Volumenänderungen, Lockerungen und Verlagerungen von Bandscheibengewebe direkt beeinflussen.

Größere klinische Bedeutung erlangte die intradiskale Instillation von Chymopapain mit seiner durch Chemonukleolyse bedingten Sinterung der Bandscheibe.

Untersuchungen über die intradiskale Applikation von Chymopapain liegen vor von SMITH (1964 und 1969), BRANEMARK (1969), GRAHAM (1974), ONOFRIO (1975), WILTSE und Mitarb. (1975).

Bei der Instillation von Chymopapain treten jedoch zahlreiche Komplikationen auf (FINNESON 1973, DI MAIO 1976). Weitere intradiskale Injektionen werden beschrieben mit Kortison (FEFFER 1956, CHAPCHAL 1957), Novocain (HIRSCH 1959), Trasylol (KRÄMER und LATURNUS 1975) und mit Uridindiphosphoglucosedehydrogenase (BUTLER 1976).

Tierexperimentelle Untersuchungen mit Kollagenase wurden von SUSSMANN (1972) und STERN (1975) durchgeführt.

Bei jeder intradiskalen Instillation muß man damit rechnen, daß das applizierte Mittel entweder bei unkorrekter Nadellage oder durch die Perforationsstelle im Anulus fibrosus beim Prolaps in den Epidural - oder Subarachnoidalraum gelangen und dort beachtliche Nebenwirkungen verursachen kann. Substanzen, die zur Injektion in die Bandscheibe verwendet werden, sollten sich daher dem Nervengewebe gegenüber indifferent verhalten.

Ein Beispiel hierfür ist das bereits oben erwähnte Trasylol. Die Forderung einer guten Verträglichkeit beim Menschen ist ebenfalls an die im Folgenden beschriebenen Substanzen Polyvinylpyrrolidon (Periston) und Siliconelastomer (Silastic) zu stellen.

3. Zur Instillation verwendete Substanzen

3.1 Periston (PVP 30)

Polyvinylpyrrolidon (PVP) wurde 1943 durch HECHT und WEESE als Plasmaexpander unter dem Handelsnamen Periston in die Therapie eingeführt. PVP besteht aus polymerisiertem Vinylpyrrolidon und besitzt ein durchschnittliches Molekulargewicht von 30000. Als Plasmaexpander hat PVP heute keine Bedeutung, da besonders seine hochmolekularen Bestandteile langfristig im Reticuloendothelialen System (RES) gespeichert werden und vom Organismus nicht abgebaut werden können (RAVIN, SELIGMAN, FINE 1952).

PVP ist in der Lage, ähnlich wie Albumin zahlreiche Stoffe (z.B. Bilirubin) an sich zu binden (SCHUBERT 1949, 1950).

Es wurde benutzt, um die Absorption von Penicillin (ROUSSET 1946) und Insulin (LEVRAT 1945, LOUBATIERES 1946) sowie anderer Substanzen zu verzögern und scheint in der Lage zu sein, Toxine zu binden (SCHUBERT 1949).

Bisher sind keine nachteiligen Wirkungen der Speicherung von PVP im RES beobachtet worden. PVP hat keine antigenen Eigenschaften, stört nicht die Blutgerinnung und zeigt keine toxischen Nebenwirkungen.

Heute findet Periston in kleineren Mengen vorwiegend Verwendung, um anderen Substanzen einen Depotcharakter zu verleihen. Es dient als Lösungsmittel für Depot Padutin, ein Pankreaspräparat der Protease Kallikrein. 1,2 ml - Ampullen dieses Lösungsmittels fanden in den Versuchen Verwendung.

Periston - Zusätze zu Lokalanästhetica (z.B. Procain) bewirken bei paravertebraler Injektion zur Behandlung von Nervenirritationen (REISCHAUER 1961) einen Depot-Effekt. Die komplikationslose Anwendung in diesem Gebiet läßt auf die geforderte Neurokompatibilität des Präparates schließen. In niedermolekularer, nierengängiger Form wird Periston zur Absorption und Ausschwemmung zahlreicher Toxine verwendet (KUSCHINSKY 1975).

Die hier beschriebenen Eigenschaften lassen Periston zur intradiskalen Instillation geeignet erscheinen.

Periston besitzt als Plasmaexpander flüssigkeitsanziehende Eigenschaften und einen gewissen onkotischen Druck.

Da die hochmolekulare Substanz unter physiologischen Bedingungen den Bandscheibeninnenraum nicht verlassen kann und u.U. sogar mit einer Speicherung analog zum RES zu rechnen ist, kann bei intradiskaler Applikation von PVP möglicherweise langfristig Einfluß auf die auf Seite 7 beschriebene Gleichgewichtsbeziehung genommen werden, indem PVP den intradiskalen onkotischen Druck erhöht. Durch die Erhöhung des intradiskalen onkotischen Drucks kann einem hydrostatisch bedingten Abpressen von Flüssigkeit entgegengewirkt und damit ein Austrocknen und Sintern der Bandscheibe vermieden werden.

Um den hohen intradiskalen hydrostatischen Druck kompensieren zu können, fand in den Quelldruckversuchen eine gegenüber der Infusionslösung viermal konzentriertere PVP-Lösung mit entsprechend hohem onkotischen Druck Verwendung.

Ampullenlösung (n. KALLER):

15% (g/100ml) Polyvinylpyrrolidon k 30 (PVP 30)

MG : 30000 Dichte: 1.029 pH - Wert der Lösung: ca 6,3

Lösungsmittel: Aqua dest. mit Elektrolytzusätzen

3.2 Silastic - Siliconelastomer

Siliconprodukte sind seit ca 30 Jahren als Flüssigkeiten, Öle, Elastomere und Harze erhältlich. Für die medizinische Anwendung wurden in letzter Zeit Silicon - Elastomere mit enorm verbesserten physikalischen Eigenschaften entwickelt. Ein Beispiel hierfür sind Silastic Medical Grade Silicone. Sie vernetzen durch einen Hydrosilylationsprozess, eine Addition von Si-H haltigen Polymeren an vinylhaltige Polymere in Gegenwart von Platin - Katalysatoren. Das durch Wärmevernetzung gebildete dreidimensionale Elastomer enthält ein Dimethylpolysiloxan als kontinuierliche Phase und mikrofeines Siliziumdioxid als disperse Phase(DOW CORNING 1978). Weitere Einzelheiten über Synthese und physikalische Eigenschaften von Silastic - Siliconelastomeren sind bisher in der Literatur nicht veröffentlicht.

Silicone verhalten sich chemisch neutral und sind osmotisch inaktiv. Sie besitzen hohe Ad -und Kohäsionskräfte.

Silastic Siliconelastomere sind biostabil und werden nicht phagozytiert. Siliconimplantate in Form von Silastic Mamma-Prothesen führen zu einer milden Fremdkörperreaktion aus fibroplastischem Gewebe. Bei versuchsweiser Einbringung von Siliconelastomer Gel in die Wundhöhle im Rahmen der Rekonstruktion der weiblichen Brust wurde festgestellt, daß sich nicht nur um das Silicon Gel eine fibröse Kapselschicht bildete, sondern es wurden auch Kapselgewebeeinsprossungen in das Silicon Gel beobachtet. Es besteht daher potentiell die Möglichkeit, daß das Silicon Elastomer Gel durch die Gewebeeinsprossung in viele kleine Teile zerlegt und unkontrollierbar im Körper weiterverteilt wird(DOW CORNING 1978).

Diese Überlegungen sind auf das Bandscheibengewebe nur bedingt übertragbar, da es sich bei der Bandscheibe um ein bradytrophes, an kein Gefäßnetz direkt angeschlossenes Gewebe handelt und somit eine Bindegewebsdurchsprössung und Verteilung des Silicon Gels außerhalb der Bandscheibe kaum zu erwarten ist. Das hochmolekulare Silicon Elastomer kann die Permeabilitätsbarriere der Bandscheibengrenzschicht nicht überwinden und somit unter normalen anatomischen und physiologischen Bedingungen den Bandscheibeninnenraum nicht verlassen.

Toxische Reaktionen und carcinogene Wirkungen sowie signifikante Änderungen der physikalischen Eigenschaften von Silicon Elastomer Gel wurden in der Literatur nicht gefunden. CHRISTIE (1977) fand Silicon Partikel in einem axillären Lymphknoten fünf Jahre nach Implantation einer Fingergelenksprothese auf der ipsilateralen Seite.

NYILAS und WARD (1977) stellen in einer umfangreichen Studie die gute Blutverträglichkeit von intraaortalen Silicon - Kathetern fest, und RIDGON und DRICKS (1975) beschreiben in einer tierexperimentellen Studie die außerordentlich gute Biokompatibilität bei subcutaner Injektion von Silicon Gel.

Wegen seiner relativ guten Bioverträglichkeit und besonders aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften erscheint uns Silicon Elastomer Gel als eine geeignete Substanz, mit der die Substitution der Stoßdämpferfunktion des Nucleus pulposus experimentell untersucht werden kann. Das für die intradiskale Instillation verwendete Silicon Elastomer Gel wurde aus Silastic Mamma Prothesen entnommen.

4. Vorbereitung der Versuchspräparate

Bei unseren Versuchen handelt es sich um biomechanische Messungen in vitro, da es unzumutbar wäre, die Gesetzmäßigkeiten biomechanischer Vorgänge in der menschlichen Zwischenwirbelscheibe beim Lebenden direkt zu messen.

Die in den Versuchen verwendeten lumbalen Wirbelsäulenpräparate stammen von akut Verstorbenen. Bei der Auswahl handelte es sich um Leichen meist jüngerer Menschen, oft Selbstmörder und Opfer von Gewaltverbrechen und Verkehrsunfällen. Die im Institut für Rechtsmedizin der Universität Düsseldorf nur wenige Stunden nach Todeseintritt entnommenen kompletten Lendenwirbelsäulen wurden anschließend sofort für den Versuch vorbereitet.

Es wurden nur Bewegungssegmente $L_{1/2}$ bis $L_{4/5}$ verwendet. Nach Abtrennung von Wirbelbögen, Gelenkfortsätzen, Rückenmark, paravertebraler Weichteile und ggfs. horizontaler Durchtrennung der Wirbelkörpermitte erhielten wir die benötigten Wirbelkörper - Bandscheiben - Wirbelkörperpräparate.

Bei der Präparation wurde darauf geachtet, daß weder Wirbelsäulen - noch Bandscheibenerkrankungen vorlagen und der Anulus fibrosus unbeschädigt war, sofern sich dies makroskopisch von außen feststellen ließ.

Die In-vivo-in-vitro-Differenz der Versuche wurde durch folgende Umstände relativ klein gehalten:

1. Entnahme und Präparation erfolgte wenige Stunden nach Todeseintritt
2. Versuchsbeginn kurz nach der Entnahme

3. Versuchsdurchführung weitgehend in einer mit einem Breitspektrumantibiotikum (Totocillin) versetzten Tyrodelösung

Darüberhinaus wurden die Versuche an einem stoffwechselinaktiven Gewebe durchgeführt, das dem Kreislauf nicht angeschlossen ist und nur geringer Sauerstoffzufuhr bedarf.

5. Quelldruckuntersuchungen mit Periston

5.1 Arbeitsmethode -und materialien, Versuchsaufbau und Durchführung

5.1.1 Arbeitsmethode

Zwei benachbarte Bandscheibenpräparate wurden 24 Stunden lang komprimiert, anschließend wurde der Wiederaufrichtungsdruck gemessen. Eines der Präparate enthielt während der Quelldruckaufzeichnung die Fremdsubstanz, das andere diente ohne Zusatz der Leerwertmessung.

5.1.2 Geräte

Zur Vorbehandlung (Komprimierung) der Bandscheibenpräparate fanden die bereits von KRÄMER verwendeten Druckrahmen Anwendung. Mit ihnen ist es möglich, durch Drehung der beiden Schraubenachsen mit Hilfe eines geeichten Drehmomentschlüssels Drucke bis zu 1000 kp auf das eingespannte Bandscheibenpräparat auszuüben. Der Drehmomentschlüssel wurde anhand der im Folgenden beschriebenen Meßapparatur geeicht : 2 Teilstriche Ausschlag auf der Skala des Drehmomentschlüssels entsprachen einem Druck von 100 kp, der auf dassich im Spannrahmen befindliche Präparat ausgeübt

wurde. Für die Quelldruckregistrierung fanden speziell entwickelte Spannrahmen (siehe Abb. 5.1.4.2) mit axialer Führung für die Kraftmeßdosen Verwendung. In den Vorversuchen und bei der Eichung hatte sich herausgestellt, daß ein Verkippen der Kraftmeßdose gegen den Bügel der bisher benutzten Druckrahmen um einen Winkel von nur 5 - 10 Grad Unterschiede in der Kraftmessung von bis zu 50% bewirken kann. Ursache hierfür ist sicherlich die nicht mehr zentrale axiale Druckübertragung auf den Druckaufnehmer der Kraftmeßdose. Durch die Verwendung der neuen Spannrahmen mit axialer Führung werden meßtechnisch bedingte Fehlermöglichkeiten auf ein Minimum reduziert.

Zur Messung und Registrierung des Quelldruckverhaltens der Bandscheiben fanden weiterhin Verwendung: zwei Kraftmeßdosen (Dehnungsmeßstreifen, die auf Druck -und Zugbeanspruchung mit Widerstandsänderungen reagieren, Nennbereich 1000 kp), zwei Trägerfrequenzmeßverstärker (KWS/T5) und ein Kompensationsschreiber mit paralleler Aufzeichnungsmöglichkeit. Kraftmeßdosen und Meßverstärker stammen von der Firma Hottinger Baldwin Messtechnik, der Kompensationsschreiber von der Firma Metrawatt.

Die gesamte Meßapparatur wurde mit 10 kp Gewichten so geeicht und eingestellt, daß ein Teilstrich auf dem Registrierpapier des Kompensationsschreibers 1 kp entsprach.

5.1.3 Meßanordnung

Die vorbehandelten Wirbelkörper - Bandscheiben - Wirbelkörperpräparate wurden jeweils einzeln in einem stabilen,

mit Tyrodelösung und Totocillin aufgefüllten und absolut dicht verschlossenen Plastikbeutel mit einer Meßdose bei 5 kp Andruck in den beschriebenen Rahmen eingespannt. Durch die Trennung der die Bandscheibenpräparate umgebenden Flüssigkeitsräume ist eine gegenseitige Beeinflussung der osmotischen Bedingungen durch ein von vornherein nicht grundsätzlich auszuschließendes Heraustreten der instillierten Substanz aus der Versuchsbandscheibe ausgeschlossen.

Eine ähnlich gelagerte Erscheinung soll bei den Quelldruckuntersuchungen von LINDNER (1975) das Quellverhalten der unbehandelten Bandscheibe beeinflußt haben.

Um eventuell auftretende Reibungskräfte zwischen Meßdose und Führungsbögen des oberen Spannrahmenbügels auszuschalten, wurden die Kontaktflächen mit einem Gleitmittel versehen.

Der von den quellenden Bandscheiben ausgehende Druck wurde über die Meßdosen mittels Meßverstärker auf den Kompensationsschreiber übertragen und dort bei einer Transportgeschwindigkeit von 30 mm/h registriert.

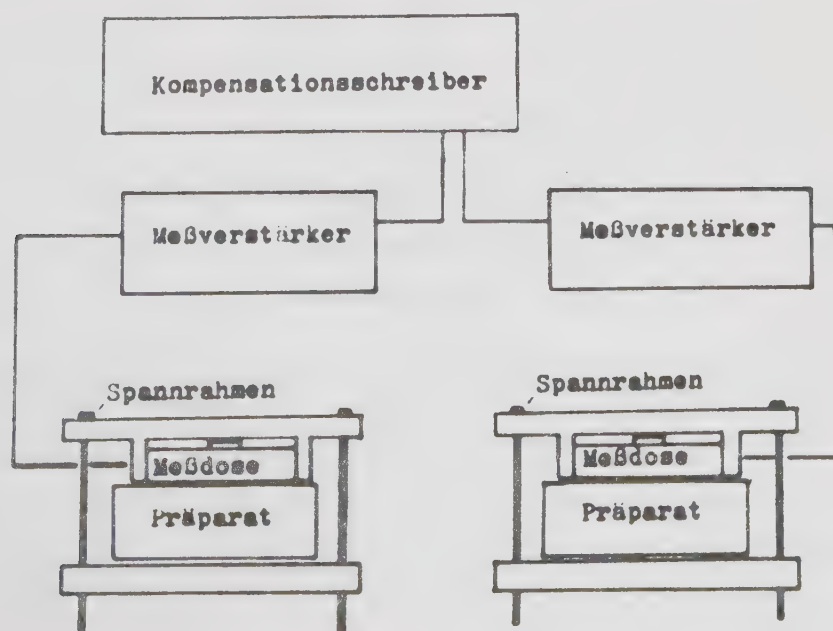


Abb. 5.1.3.1

5.1.4 Versuchsdurchführung und Messung des Quelldrucks

Je 2 benachbarte nach 4.) vorbereitete Wirbelkörper - Bandscheiben - Wirbelkörperpräparate wurden noch unzersägt zusammen in einem Druckrahmen mit ca. 150 - 200 kp über 24 Std. komprimiert. Während der Kompression nimmt durch die Abpressung von Flüssigkeit das Volumen der Bandscheiben und damit der Druck im Spannrahmen ab. Um ständig einen Belastungsdruck in der geforderten Höhe sicherzustellen, mußten die Druckrahmen regelmäßig nachgespannt werden.

Abb. 5.1.4.1 beschreibt den intradiskalen Druckverlauf während der 24 -stündigen Kompression.

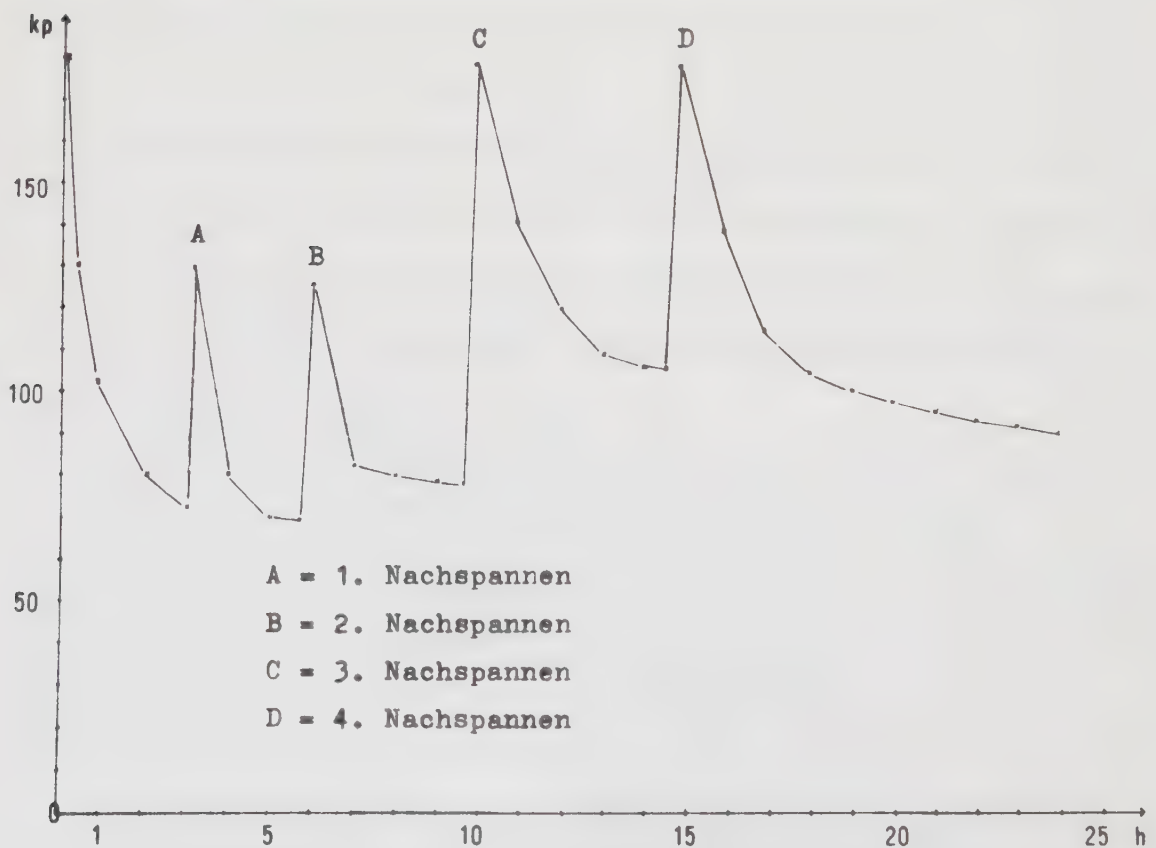


Abb. 5.1.4.1

Die gemeinsame Kompression in einem Druckraum gewährleistete die absolut gleiche Vorbehandlung der Versuchs- und Leerwertbandscheibe, da auf beiden Bandscheiben derselbe Belastungsdruck (hydrostatische Druck) lag und somit annähernd gleiche Mengen Flüssigkeit abgepreßt wurden. Sofort nach Beendigung der Kompression wurden die beiden Bandscheibenpräparate durch horizontale Zersägung des zwischen ihnen liegenden Wirbelkörpers voneinander getrennt und für den Quelldruckversuch vorbereitet.

In 2 Versuchen wurde der Versuchsbandscheibe je 1 ml physiologische Kochsalzlösung, in 2 Versuchen je 1 ml Aqua dest. und in 23 Versuchen je 1,2 ml Periston in Form von Depot Padutin Lösungsmittel (PT 9017 T) injiziert.

Die Leerwertbandscheibe blieb unbehandelt.

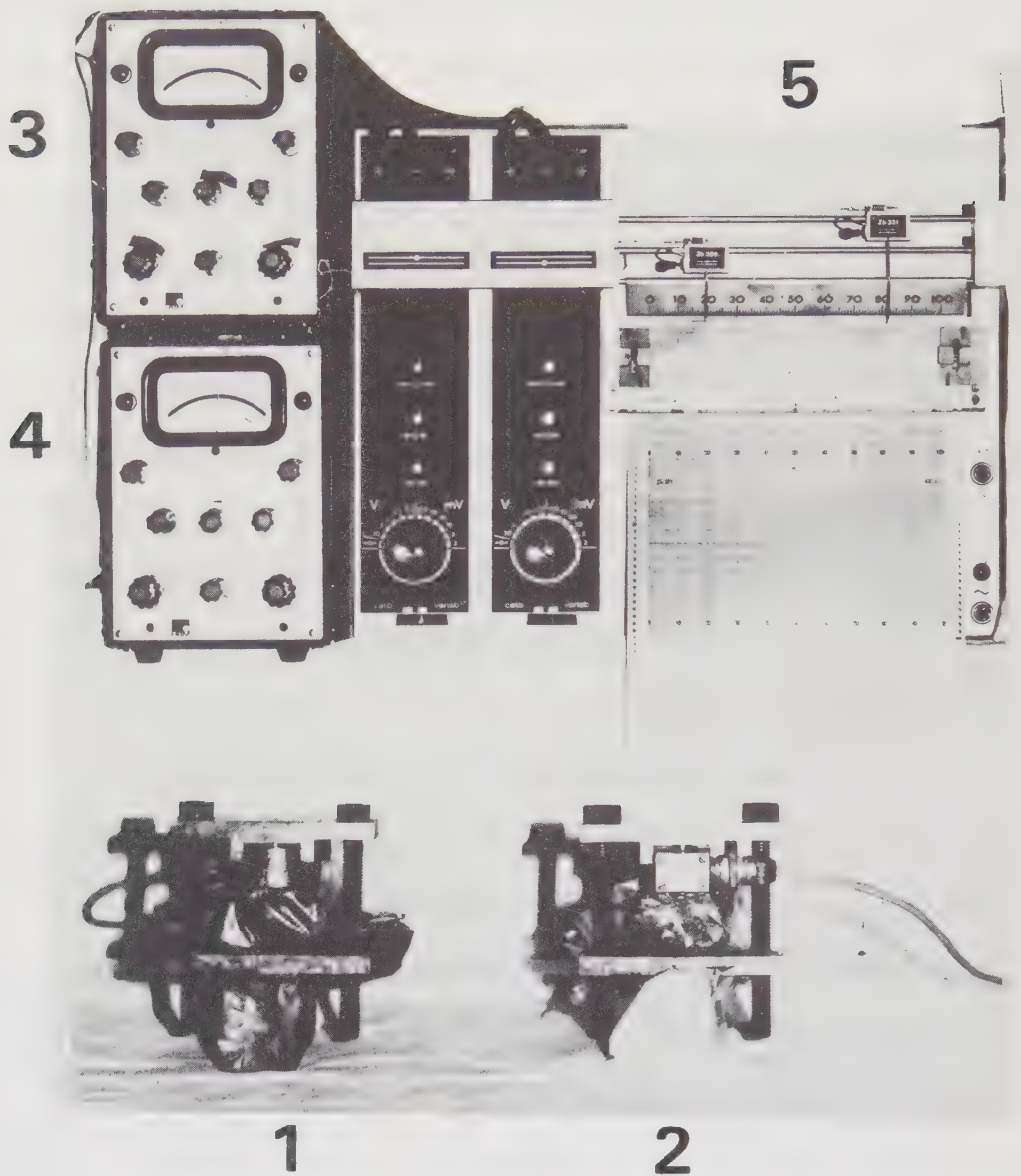
Um ein Zurückfließen der instillierten Substanz aus dem Nucleus pulposus der Versuchsbandscheibe zu vermeiden, wurde die Funktionskanüle (Nr. 12) in ihrer Position belassen, mit einem Kanülenstöpsel verschlossen und am Präparat fixiert.

Anschließend wurde in der unter 5.1.3 beschriebenen Meßanordnung die Quelldruckentwicklung von Versuchsbandscheibe und Leerwert parallel registriert (Abb. 5.1.4.2). Die Methode mußte so standardisiert sein, daß auch über einen längeren Zeitraum die gleichen Bedingungen erfüllt wurden.

Die gesamte Meßanordnung mußte vor jedem Versuch überprüft und eventuell neu geeicht werden.

Kraftmeßdosen und Überträgerkabel beider Systeme mußten gut gegeneinander isoliert werden, da ein Messeschluß

Abb. 5.1.4.2



- 1;2 = Spannrahmen mit Druckaufnehmer und Präparat
3;4 = Trägerfrequenzmeßverstärker
5 = Kompensationsschreiber

zwischen beiden Systemen zu erheblichen Störeffekten führen konnte. Weiter mußten die Flüssigkeitsbeutel so fixiert werden, daß die quellenden Bandscheiben ständig mit Flüssigkeit umspült waren.

Die instillierten Flüssigkeitsmengen mußten gleich bleiben und Abflußmöglichkeiten aus dem Präparat während der Injektion und Registrierung ausgeschlossen werden.

Auch nach Beendigung der Versuche waren noch Kontrolluntersuchungen notwendig.

Ein Verkanten der Kontaktflächen von Kraftmeßdose und Spannrahmen wurde in keinem Fall festgestellt.

Die gequollenen Bandscheiben wurden sämtlich mit einem scharfen Amputationsmesser horizontal durchtrennt und besonders auf Intaktheit des Anulus fibrosus hin untersucht. Fanden sich hier nachträglich Unregelmäßigkeiten, so konnten die Meßergebnisse nicht für eine Aussage herangezogen werden.

5.2 Ergebnisse und Diskussion

5.2.1 Ergebnisse

In den zur Standardisierung der Methode durchgeführten Quelldruckmessungen an unbehandelten Bandscheiben sowie in den Registrierungen der mit Aqua dest. und physiologischer Kochsalzlösung behandelten Präparate konnten die von KRÄMER und LINDNER festgestellten Ergebnisse wiederholt und bestätigt werden.

Die absoluten Meßergebnisse sind allerdings nicht direkt vergleichbar, da sich die Versuche durch unterschiedliche Kompressionszeiten und meßmethodische Abänderungen unterscheiden.

Beim Vergleich der einzelnen Aufzeichnungen fallen deutliche individuelle Schwankungen im Quelldruckverhalten der unbehandelten wie auch der behandelten Bandscheiben auf. In Abb. 5.2.1 sind die Quelldruckbeträge der 24-Std.-Werte von Versuchs -und Leerpräparat nach steigendem Alter aufgetragen. In die Tabelle sind auch die Quelldruckregistrierungen bei Instillation von physiologischer Kochsalzlösung und Aqua dest. aufgenommen. Sie sind durch einen Punkt unter der entsprechenden Alterszahl gekennzeichnet.

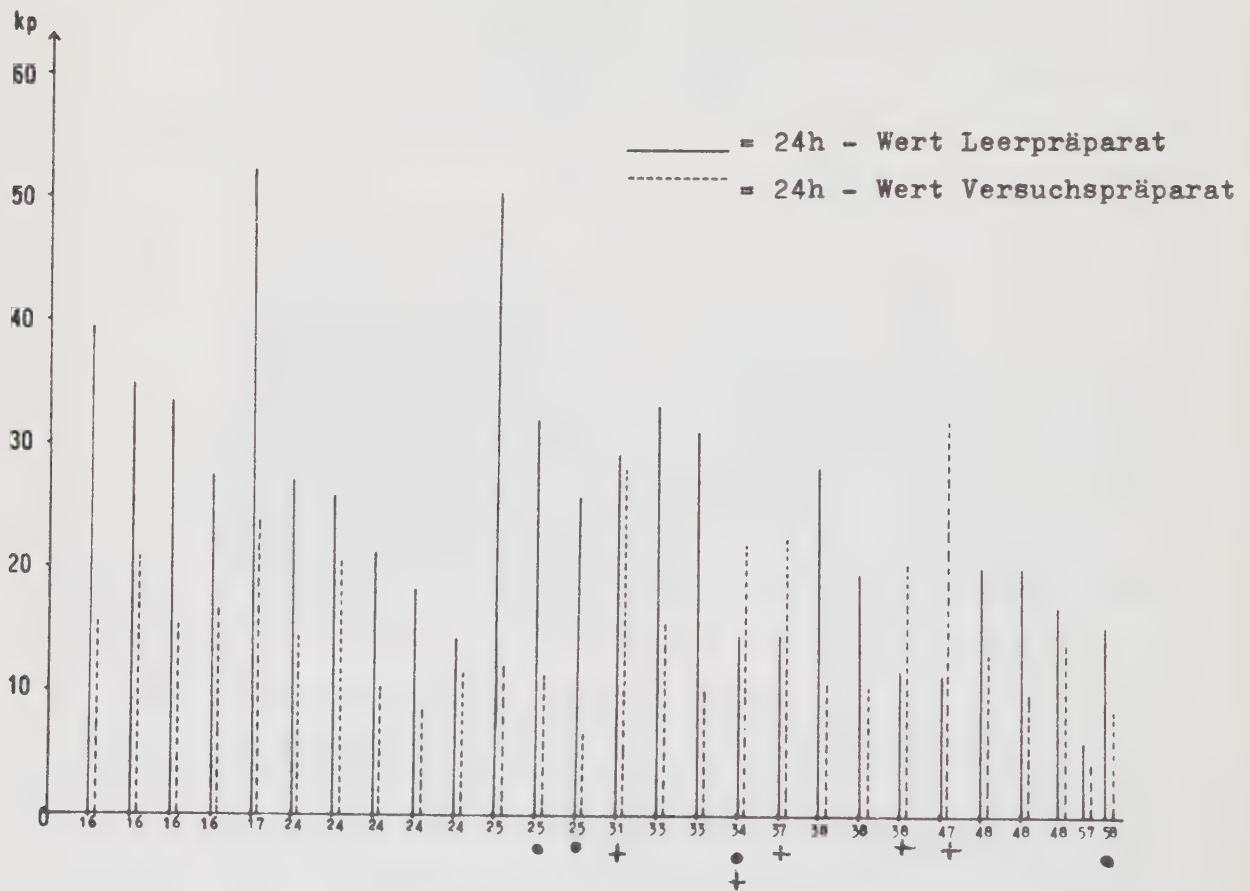


Abb. 5.2.1

Eine signifikante Altersabhängigkeit der Quelldruckentwicklung ist nicht ersichtlich. Der Unterschied zwischen höchstem und niedrigstem 24-Std.-Wert der

unbehandelten Bandscheiben beträgt ca 45 kp, die entsprechende Differenz bei den behandelten Präparaten beträgt ca 30 kp. Aufgrund der individuellen Schwankungsbreite der einzelnen Bandscheibenpräparate können bei der Beurteilung der durch die Instillation veränderten Quellvorgänge keine absoluten Meßergebnisse miteinander verglichen werden, sondern die Ergebnisse müssen immer in Relation zum entsprechenden Leerwert betrachtet werden.

Bei den mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Präparaten betrug die Quelldruckdifferenz unbehandelte - behandelte Bandscheibe ca 10 kp, bei den mit Aqua dest. behandelten Bandscheiben ca 20 kp.

Von den 23 Quelldruckregistrierungen nach Instillation von Periston konnten nur 18 für eine allgemeingültige Aussage herangezogen werden. In vier Fällen fanden sich an Versuchspräparat oder/und Leerwert deutliche Risse oder Rupturen im Anulus fibrosus, die bis an die äußeren Lamellen des Faserrings heranreichten, gleichzeitig dazu einmal ein Deckplatteneinbruch mit Austritt von Gallertsubstanz aus dem Nucleus pulposus zwischen die Wirbelkörperspongiosa. Da hier das osmotische System nach den bisherigen Kenntnissen beeinträchtigt erschien, wurden diese Ergebnisse nicht weiter berücksichtigt.

Bei einem Bandscheibenpräparat, bei dem das Alter des Verstorbenen 31 Jahre betrug, rutschte die Injektionskanüle nach der Instillation heraus und Flüssigkeit konnte durch den Stichkanal austreten. Damit waren keine standardisierten Versuchsbedingungen mehr gegeben. Die hier beschriebenen 5 Registrierungen sind in Abb. 5.2.1 mit "+" gekennzeichnet.

Aus den 18 verwendbaren Quelldruckregistrierungen nach Instillation von Periston wurde eine Mittelwertkurve für die Peristonpräparate sowie für die Leerwerte errechnet, die in Abb. 5.2.2 wiedergegeben ist. In 4-Std.-Intervallen ist senkrecht die Standardabweichung für die Quelldruckmittelwerte zu den entsprechenden Zeitpunkten eingetragen:

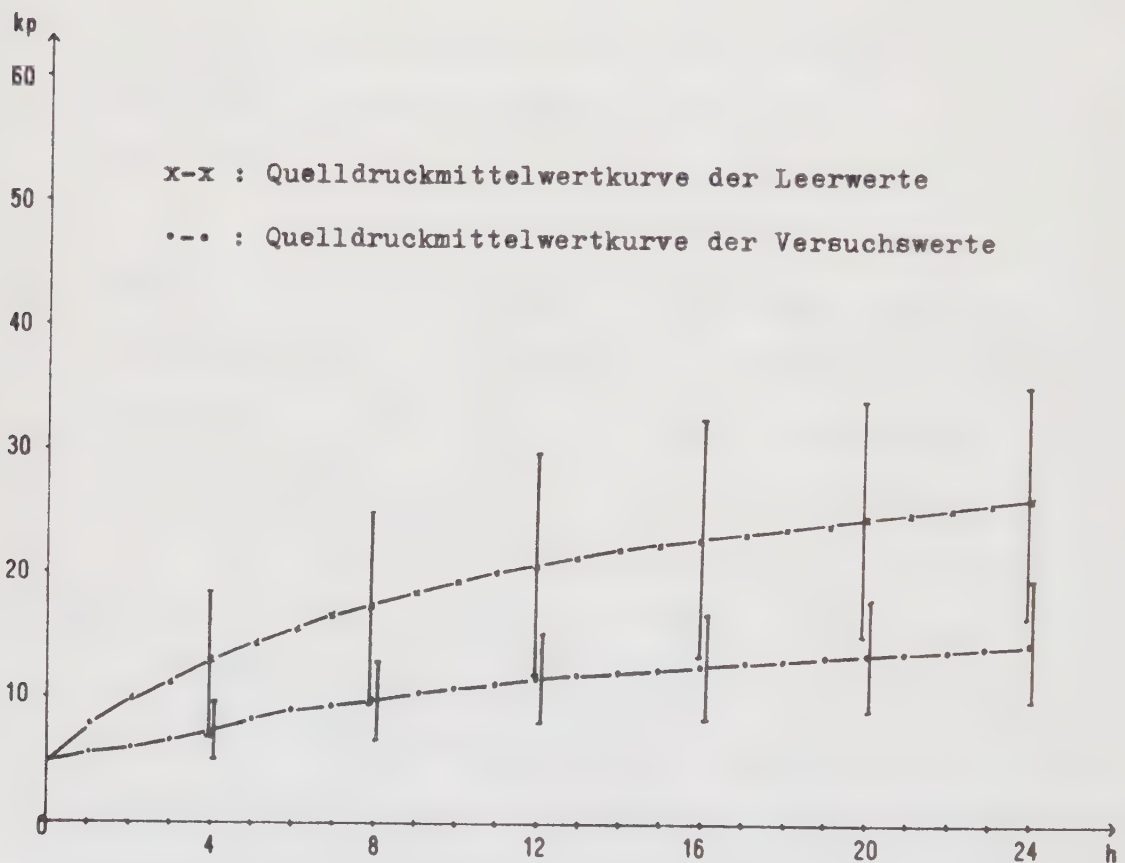


Abb. 5.2.2 Quelldruckmittelwertkurven mit Standardabweichung

Die Quelldruckmittelwertkurve der Periston - Versuchswerte liegt im gesamten Verlauf deutlich unter der Mittelwertkurve der Leerwerte. Die mittlere Differenz der 24-Std.-Werte beträgt 11,44 kp. Somit läßt sich feststellen:

Durch Periston-Instillation wurde offensichtlich der Quelldruck gesenkt.

Die anhand der Mittelwertkurven getroffene Aussage hält einer statistischen Überprüfung mit dem T - Test stand. Es wurde der T - Test für verbundene Stichproben angewandt. Die Kurvenverläufe nähern sich asymptotisch einer Geraden mit der Steigung 0 und einem bestimmten Ordinatenabschnitt. Dieser Ordinatenabschnitt ist näherungsweise bereits durch die 24-Std.-Werte der Quelldruckkurven (in kp) gegeben. Das gefundene Ergebnis erweist sich im gesamten Verlaufsbereich der Kurven zu einem Signifikanzniveau von 0,001 als signifikant.

Exemplarische Berechnung für die 24-Std.-Werte:

Bei einem Stichprobenumfang von 18 muß zu einem Signifikanzniveau von 0,001 (Irrtumswahrscheinlichkeit 1‰) die Prüfgröße t größer als das zugehörige $t_{17;0,999}$ -Quantil, in diesem Fall 3,965, sein.

Die Prüfgröße t berechnet sich nach $t = \frac{\bar{d}}{s_d} \sqrt{n}$

In unserem Fall ist der Stichprobenumfang $n = 18$. Der Mittelwert der Differenzen der 24-Std.-Werte geht in Form von $\bar{d}$ in die Berechnung ein; er beträgt 11,44.

s_d^2 berechnet sich nach $s_d^2 = \frac{1}{n-1} \sum (d_i - \bar{d})^2$ und

beträgt in unserem Fall 3,02. Für s_d ergibt sich somit 1,738.

Nach Einsetzen ergibt sich für t :

$$t = \frac{11,44}{1,738} \sqrt{18} = 19,81$$

Damit ist die Prüfgröße t größer als das $t_{17;0,999}$ -Quantil.

5.2.2 Diskussion

Durch Instillation von Periston in den Bandscheibeninnenraum wurde der Quelldruck signifikant gesenkt. Wir hatten erwartet, daß durch intradiskale Injektion einer hochmolekularen Substanz mit großem kolloidosmotischen Druck über eine vermehrte Flüssigkeitsaufnahme und -retention der Quelldruck zunehmen würde.

Dies ist offensichtlich nicht der Fall.

Zu diskutieren sind in erster Linie meßmethodische Einflüsse auf das Versuchsergebnis und eventuell eine andere, bisher noch nicht in Betracht gezogene Wirkungsweise von Periston.

Eine gegenseitige osmotische Beeinflussung von Versuchs- und Leerpräparat ist bei der beschriebenen Meßanordnung vollkommen auszuschließen.

Die Druckaufnehmer der verwendeten Kraftmeßdosen reagierten auf Druck und Zug, hervorgerufen durch Volumenänderungen des Bandscheibeninnenraums.

Obwohl durch die Arbeitsmethode - abgesehen von vernachlässigbar geringfügigen Unsymmetrien in der Belastung der Vergleichsbandscheiben infolge der anatomischen Lendenwirbelsäulenlordose - eine vollkommen gleiche Vorbehandlung der Versuchspräparate gewährleistet war, unterschieden sich Versuchspräparat und Leerpräparat in einem vielleicht nicht unwesentlichen Punkt: Die Versuchsbandscheibe enthielt zu Beginn der Registrierungen 1,2 ml mehr Volumen durch die Periston - Instillation.

FICK beschreibt zwar schon 1904, daß der Nucleus

pulposus in der Lage ist, auf das 200 -fache seiner Größe anzuschwellen, und durch die Präparation waren alle die Quellungsmöglichkeit der Bandscheibe von außen beeinflussenden mechanischen Hindernisse entfernt, jedoch besaß die bereits mit 1,2 ml Periston aufgefüllte Versuchsbandscheibe unter Umständen nur noch eine beschränkte Quellkapazität. Somit können die Meßergebnisse durch den nach Instillation nicht mehr völlig identischen Ausgangswert (Nullpunkt) beeinflusst worden sein.

Es läßt sich jedoch auf jeden Fall sagen, daß der kolloidosmotische Druck des instillierten Peristons im Rahmen der Quellkapazität der untersuchten Bandscheiben nicht zu einer Quelldruckerhöhung über den Vergleichs - Leerwert hinaus geführt hat.

Um den Volumeneinfluß der Instillation auf die Vergleichbarkeit der Quellkapazität der Bandscheiben bei der verwendeten Meßmethodik vernachlässigen zu können, ist grundsätzlich zu überlegen, ob die Leerwertbandscheibe mit dem gleichen Volumen einer indifferenten Substanz - in diesem konkreten Fall Aqua dest. - vor Beginn der Registrierung aufgefüllt werden sollte. Ein Vergleich der Meßergebnisse wird dann allerdings zusätzlich zu den individuellen Schwankungen der Bandscheibenpräparate durch die nicht immer gleichen Auswirkungen der Instillation auch vergleichsweise indifferenter Lösungen erschwert werden und vielleicht unmöglich.

Durch die Instillation von Aqua dest. und NaCl - Lösung kommt es primär zu einer Verdünnung der osmotisch

aktiven Bestandteile in der Bandscheibengrundsubstanz und damit zu einer Reduzierung des Quellbestrebens der Bandscheibe bis zur Wiederherstellung des osmotisch - hydrostatischen Gleichgewichts durch hydrostatisch bedingtes Abpressen der „überflüssigen“ Flüssigkeit. Die Meßergebnisse der von LINDNER 1975 in diesem Zusammenhang durchgeführten Versuchsreihe mit Aqua dest. und NaCl - Lösungen unterschiedlicher Konzentration weisen eine große Streuung der Quelldruckreduzierung auf.

Um die quelldrucksteigernde Wirkung einer Substanz untersuchen zu wollen, erscheint es unvorteilhaft, den Quelldruck des Leerwertes negativ zu beeinflussen. Da bisher noch keine Substanzen in der Literatur beschrieben sind, die bei Instillation in den Bandscheibeninnenraum über eine Beeinflussung des hydrostatisch - osmotischen Gleichgewichts zu einer Quelldruckerhöhung führen, erscheint der Vergleich der Meßergebnisse gegen einen völlig unbehandelten Leerwert insgesamt geringeren Störeinflüssen unterworfen, zumal sich die Dynamik des menschlichen Organismus aufgrund individueller Schwankungsbreiten einer exakten naturwissenschaftlichen Methodik weitgehend entzieht.

Wie unter 3.1 beschrieben besitzt Periston die Eigenschaft, mit den unterschiedlichsten Stoffen Bindungen einzugehen. Es ist daher möglich, daß andere, bisher unberücksichtigte Eigenschaften zur beobachteten Quelldruckerniedrigung geführt haben.

Polyvinylpyrrolidon (Periston) sowie die sauren Mucopolysaccharide der Bandscheibengrundsubstanz besitzen beide die Fähigkeit, über hydrophile Valenzen Wasser zu binden (HECHT u. WEESE 1943, BUDDECKE 1970). Hierbei sind sterische und elektrische Einflüsse wie Ionen -u. Dipolbindungen mit dem Dipol Wasser von Bedeutung.

Es ist nun einerseits möglich, daß das Periston und die sauren Mucopolysaccharide um das Hydratationswasser konkurrieren, andererseits ist es denkbar, daß es zu einer physikalisch - chemischen Interferenz zwischen dem Polyvinylpyrrolidon und den sauren Mucopolysacchariden und damit zu einer Abbindung der hydrophilen Valenzen der Bandscheibengrundsubstanz gekommen ist, woraus im Endeffekt eine Reduzierung des Quellbestrebens resultierte. Die hydrophilen Valenzen der sauren Mucopolysaccharide werden nach BUDDECKE in der Hauptsache durch die elektronegativen Ladungen der Sulfatgruppen von Chondroitinsulfat und Keratansulfat gestellt. Periston, Polyvinylpyrrolidon, besitzt eine Anzahl von Säureamidbindungen in regelmäßig wiederkehrender Folge. Eine gewisse Basizität der Substanz ist daher - schon allein durch das Element Stickstoff bedingt - vorhanden (KALLER 1978).

Es ist daher biochemisch gesehen die Hypothese zulässig, daß die basischen, elektropositiven Valenzen des Polyvinylpyrrolidons mit den sauren, elektronegativen Valenzen der Mucopolysaccharide reagieren und damit die für die Hydratationswirkung erforderlichen

elektrischen Ladungen neutralisieren.

Ähnliche, relativ stabile aber reversible Verbindungen der sauren Mucopolysaccharide mit dem basischen Proteinase-inhibitor Aprotinin (Trasylol⁰) werden bei in vitro Untersuchungen von LINDNER (1975) und klinischen Untersuchungen von KRÄMER und LATURNUS (1977) ebenfalls für die quelldruckreduzierende Wirkung der genannten Substanz verantwortlich gemacht.

Für den weiteren Zusammenhang sind einige rechnerische Überlegungen sinnvoll:

In der verwendeten Konzentration wäre das ebenfalls elektropositive Trasylol rein rechnerisch in der Lage gewesen, von den durchschnittlich vorhandenen 10^{20} negativen Valenzen der sauren Mucopolysaccharide in der Bandscheibengrundsubstanz 10^{18} abzubinden (n. KALLER).

Die Basizität von Periston liegt zwar absolut gesehen unter der Basizität von Trasylol(KALLER), doch wurde das Periston in einer vergleichsweise 1000-fach höheren Konzentration dem Bandscheibengewebe injiziert als das Trasylol (Konzentration Trasylol: 140×10^{-6} g/ml; Konzentration Periston 150×10^{-3} g/ml).

Zusammenfassend ist daher nicht auszuschließen, daß die unerwartete Quelldruckreduzierung nach Periston-Instillation durch gegenseitige Neutralisierung der elektrischen Ladungen und Abbindung der hydrophilen Valenzen der sauren Mucopolysaccharide verursacht wurde, die eine gesteigerte Wasserabgabe zur Folge hatte.

Zwei konkurrierende Wirkungsmechanismen des Peristons beeinflussen somit möglicherweise die intradiskalen Verhältnisse.

Das Verhältnis dieser potentiellen, konkurrierenden Wirkungsweisen läßt sich eventuell beeinflussen.

Eine Erhöhung des kolloidosmotischen Drucks ist durch Erniedrigung des Molekulargewichts der Einzelpartikel auf ca 1000 (Permeabilitätsbarriere der Bandscheibengrenze: MG 400 n. KRÄMER) und insgesamt erheblich höhere Konzentrierung des Kolloids zu erreichen.

In diesem Fall könnte die erwartete quelldruckerhöhende Wirkung gegenüber der gefundenen quelldruckerniedrigenden Wirkung des Peristons überwiegen.

Die Untersuchungen wurden an annähernd gesunden Bandscheiben relativ jung verstorbener Menschen durchgeführt.

Eine Verschiebung des postulierten Gleichgewichts zwischen den beiden angenommenen Wirkungsmechanismen von Periston in Richtung Quelldruckerhöhung ist vielleicht schon bei den therapeutisch interessanteren gealterten Bandscheiben mit desorganisierter (WASSILEV 1970) und degenerierter Grundsubstanz (Abnahme der Menge der sauren Mucopolysaccharide, BUDDECKE u. SZIEGOLEIT 1964) zu erwarten.

Die hier angestellten, teils hypothetischen Überlegungen müssen durch weitere biochemische Untersuchungen abgesichert werden.

Eine abschließende Aussage über die therapeutische Wirksamkeit von Periston wird erst eine grundsätzlich zu befürwortende klinische Erprobung ermöglichen.

6. Untersuchungen mit Silicon Elastomer Gel

6.1 Arbeitsmethode und -materialien, Versuchsaufbau und Durchführung

Vorbemerkungen

Silicon verhält sich osmotisch völlig indifferent. Bei den mit Silicon Elastomer Gel durchgeführten Untersuchungen konzentrierte sich das Interesse weniger auf eine Beeinflussung der osmotisch aktiven Bestandteile der Bandscheibe, sondern primär auf die Praktikabilität einer rein mechanischen Volumenauffüllung und Beeinflussung der physikalischen Eigenschaften des Bandscheibeninnenraums.

Im überwiegenden Anteil der Untersuchungen konnte nicht auf bewährte, standardisierte Versuchsanordnungen und Arbeitsmethoden zurückgegriffen werden. So waren eine Reihe von Vorversuchen und Neuentwicklungen nötig, bis die endgültige Arbeitsmethode Anwendung finden konnte.

6.1.1 Arbeitsmethode

In die wie unter 4. beschrieben vorbereiteten Versuchspräparate wurden unter Zuhilfenahme einer speziell konstruierten Instillationsapparatur annähernd gleiche Mengen Silicon Elastomer Gel eingebracht und parallel die durch die Volumenauffüllung bedingte Änderung des intradiskalen Drucks registriert. Probleme der Instillationstechnik werden unter 6.1.3 weiter ausgeführt.

Im weitaus überwiegenden Teil der sich anschließenden Untersuchungen wurde ein Leerwertpräparat absolut den gleichen Manipulationen ausgesetzt wie die Versuchsbandscheibe.

Insbesondere wurden Bandscheibenhöhe von Versuchs -und Leerpräparat vor und nach Instillation sowie nach gemeinsamer Kompression gemessen.

In einer abschließenden, gesonderten Studie wurde die Reaktion von Versuchs -und Leerpräparat auf hohe Kompression verglichen.

Nach Beendigung jedes Einzelexperiments wurden sämtliche Versuchsbandscheiben einer makroskopischen Untersuchung unterzogen.

Alle weiteren Einzel -und Besonderheiten der Arbeitsmethode werden in den folgenden Kapiteln detailliert erläutert.

6.1.2 Geräte

Für die Instillation des äußerst kohärenten und zähflüssigen Silicon Elastomer Gels fand eine speziell entwickelte Instillationsapparatur Verwendung.

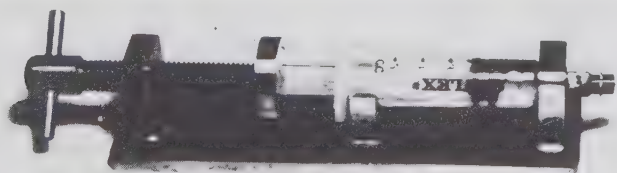


Abb. 6.1.2.1 Instillationsapparatur mit Silicontropfen

Es handelt sich um ein sterilisierbares Messing/Stahlgestell zur erleichterten Kraftübertragung auf den

Stempel der einlegbaren 5-ml-Spritze mit Lür-Lok Gewinde. Benutzt wurden 5-ml Kunststoffspritzen der Firmen STYLEX und JINTAN TERUMO CO sowie Punktionsnadeln der Größe 19 G $3\frac{1}{2}$ mit Lür-Lok Gewinde, die auch zur Bandscheibenpunktion bei Diskografien u.a. Verwendung finden.

Bei der Eichung der Instillationsapparatur mit Wasser ergab sich, daß eine halbe Umdrehung des Andruckgewindes (180°) im Uhrzeigersinn genau die Verdrängung von 0,1 ml Flüssigkeit bewirkte.

Mit der Instillationsapparatur ist es möglich, normale Flüssigkeiten schnell und mühelos und das äußerst zähflüssige Silicon Elastomer Gel bis zu einem Grenzwert von 1ml/min. komplikationslos durch die Kanüle zu bewegen. Liegt die Punktionsnadel bereits in der Bandscheibe, verlängern sich die Injektionszeiten.

Für die Kompression und Druckregistrierung fanden alle unter 5.1.2 beschriebenen Geräte Verwendung.

Die für die Höhenmessungen nötigen Röntgenaufnahmen wurden selbst in der Röntgenabteilung der Orthopädischen Klinik der Universität Düsseldorf hergestellt.

6.1.3 Vorbereitung und Technik der Instillation

Das verwendete Silicon Elastomer Gel wurde aus Silastic Mamma - Prothesen entnommen. Das zähflüssige, stark kohärente Gel läßt sich in herkömmlicher Weise nicht in eine Spritze aspirieren. Die Auffüllung des Spritzenzylinders kann daher nur nach Entfernen des Spritzenstempels von hinten manuell erfolgen, wobei

Luftblasen nicht immer zu vermeiden sind; ihr Einfluß auf die Volumenmessung wird allerdings schon bei leichter Ankompression verschwindend gering.

Durch rein manuellen Andruck ist es bei vorgeschraubter Kanüle 19 G $3\frac{1}{2}$ nahezu unmöglich, einen Silicontropfen durch die Kanüle zu spritzen. Dies wird erst bei Verwendung der unter 6.1.1 beschriebenen Instillationsapparatur möglich, wobei sich in situ eine mittlere Instillationsgeschwindigkeit von 0,05 bis 0,1 ml/min. gegen einen leichten Widerstand (5 kp) erreichen läßt. Limitierende Faktoren für Injektionsmenge -und geschwindigkeit stellen anatomische und biomechanische Eigenschaften der Bandscheiben sowie mechanische Toleranzgrenzen der Instillationsapparatur dar.

Der durch die Kanüle mit der Spritze verbundene Bandscheibeninnenraum und Spritzeninhalt stellen druckmechanisch gesehen ein kommunizierendes System dar, in dem sich innerhalb einer Minute nach Instillation von 0,1 ml Silicon Gel überall annähernd der gleiche Druck einstellt. Es hat sich daher die Instillationstechnik in 0,1 ml - Intervallen bewährt.

Bei den Druckregistrierungen während der Instillation stellte sich heraus, daß es bei Drucken über 30 - 40 kp im beschriebenen System zuerst zu einer Lockerung bzw. Insuffizienz des Lür-Lok-Verschlusses zwischen Kanüle und Spritze kam, die größtenteils zu einem Abbruch der Instillation führten.

In einem Fall zerbrach die Spritze, in einigen wenigen Fällen wurden Undichtigkeiten zwischen Stempel und Zylinderwand der Spritze beobachtet.

Bei zu schneller Instillation unter hohem Druck wurden anfangs Fissuren und Risse in der Wirbelkörper-spongiosa festgestellt, die durch den zunehmenden Kugelcharakter des Silicondepots bedingt waren.

Ihr Auftreten wurde durch leichte äußere Ankompression der Wirbelkörper-Bandscheiben-Wirbelkörperpräparate *in vitro* reduziert und ist unter klinischer Anwendung kaum zu erwarten.

Voraussetzungen für die erfolgreiche Instillation sind eine absolut präzise Lage der Kanüle, die nach Instillation der halben Menge etwas retrahiert werden kann, und ein intakter, mechanisch dichter Anulus fibrosus.

Die Bandscheiben wurden anfangs von dorsal punktiert, da der dorsale, transdurale Zugang zur Bandscheibe der klinisch praktikabelste ist. Da die Faserlamellenschicht des Anulus fibrosus dorsal jedoch relativ dünn ist, wurden gehäuft Undichtigkeiten des Stichkanals nach Kanülenextraktion festgestellt. Eine Abdichtung des Stichkanals wurde mit Nachinjektion von Luft , NaCl-Lösung, Aqua dest. und Öl vor Kanülenextraktion versucht.

Auch eine Elektrokoagulation des Stichkanals erwies sich als unbefriedigend.

Nach Übergang auf die laterale Punktionstechnik - ventral und lateral ist der Anulus fibrosus 2 - 3mal breiter als dorsal - wurde der Austritt von Silicon Elastomer Gel nach Kanülenextraktion nur noch selten und dann in vernachlässigbar geringer Menge festgestellt. Das mit Abstand komplikationsärmste Instillationsverfahren stellt somit die langsame, schrittweise Instillation (0,05 - 0,1 ml/min.) bei lateraler Punktion der Bandscheibe

gegen eine leichte, die überschnelle Ausdehnung reduzierende äußere Kompression mit ca 5 kp dar.

6.1.4 Messung der Bandscheibenhöhe

Um den Volumeneffekt der Instillation von Silicon Elastomer Gel exakt quantifizieren zu können, erwies sich eine externe Bandscheibenhöhenmessung als zu unzuverlässig. Eine präzise Röntgenaufnahme dokumentiert umfassend sämtliche Änderungen nach Instillation. Sie ermöglicht den Nachweis des schattengebenden Silicon Elastomer Gels im Bandscheibeninnenraum. Abb. 6.1.4.1 zeigt im unteren Zwischenwirbelabschnitt ein Silicon Gel Depot von ca 3,5 ml ; dies stellt gleichzeitig die höchste , experimentell instillierte Menge dar.

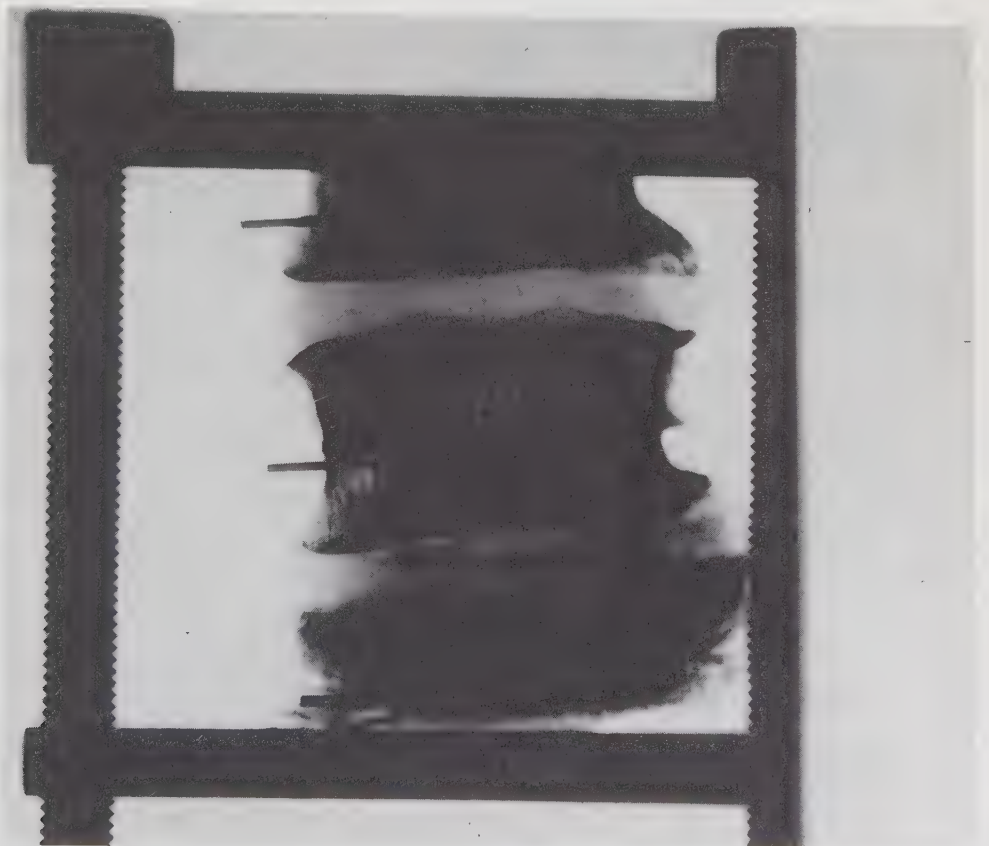


Abb.6.1.4.1

Silicon Depot im unteren Zwischenwirbelabschnitt
Präparat mit Spannrahmen und Meßpunktkanülen

Für die Höhenmessung des Zwischenwirbelraums waren fixe, unveränderliche Meßpunkte unerlässlich. Die rein anatomischen Konturen der Wirbelkörper auf der Röntgenaufnahme waren potentiellen Stauchungseffekten auf die Wirbelkörper-spongiosa während der längeren Kompressionen ausgesetzt und damit zu unzuverlässig. Fixe, unveränderliche Meßpunkte wurden durch horizontale, bandscheibennahe Einbohrung von röntgenshattengebenden Metallkanülen durch die Achse des Wirbelkörpers mit Hilfe eines Handbohrers erreicht. Bereits geringfügige Änderungen des Abstands der so geschaffenen Meßpunkte ließen sich auf diese Weise röntgenologisch dokumentieren.

Zur Standardisierung der Meßanordnung war weiterhin die genaue Einhaltung des Fokus - Film Abstands von 1 m bei den Röntgenvorgängen Voraussetzung.

Der Präparat - Film Abstand betrug nur 0,5 cm. Der durch den radiären Strahlengang auftretende Vergrößerungsfaktor ist bei einem Fokus - Film Abstand von 1 m mit 1,005 minimal und bei gleichem Effekt auf das Vergleichspräparat zu vernachlässigen.

Geröntgt wurden Versuchs - und Vergleichspräparat vor und nach Instillation. Danach wurden beide Präparate zusammen in einem Spannrahmen einer 3 -tägigen Kompression mit ca 100 - 200 kp ausgesetzt. Während der Kompressionsdauer mußte selbstverständlich der Andruck der Spannrahmen regelmäßig nachgestellt werden.

Nach Abschluß der Kompression wurde der erreichte Endzustand nochmals in einer Röntgenaufnahme festgehalten und mit den Leeraufnahmen bzw. mit den Aufnahmen nach Instillation verglichen. Unterschiede im Abstand der Meßpunkte lassen

sich durch genaue Übereinanderprojektion der Rö - Aufnahmen von Leerzustand und Zustand nach Instillation bzw. Kompression darstellen.

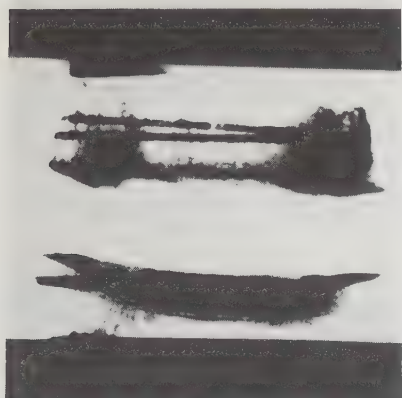


Abb. 6.1.4.2

Versuchspräparat

Der erwartete Weichteilschatten des Silicon - Gels konnte aus belichtungstechnischen Gründen bei der Übereinanderprojektion nicht dargestellt werden.



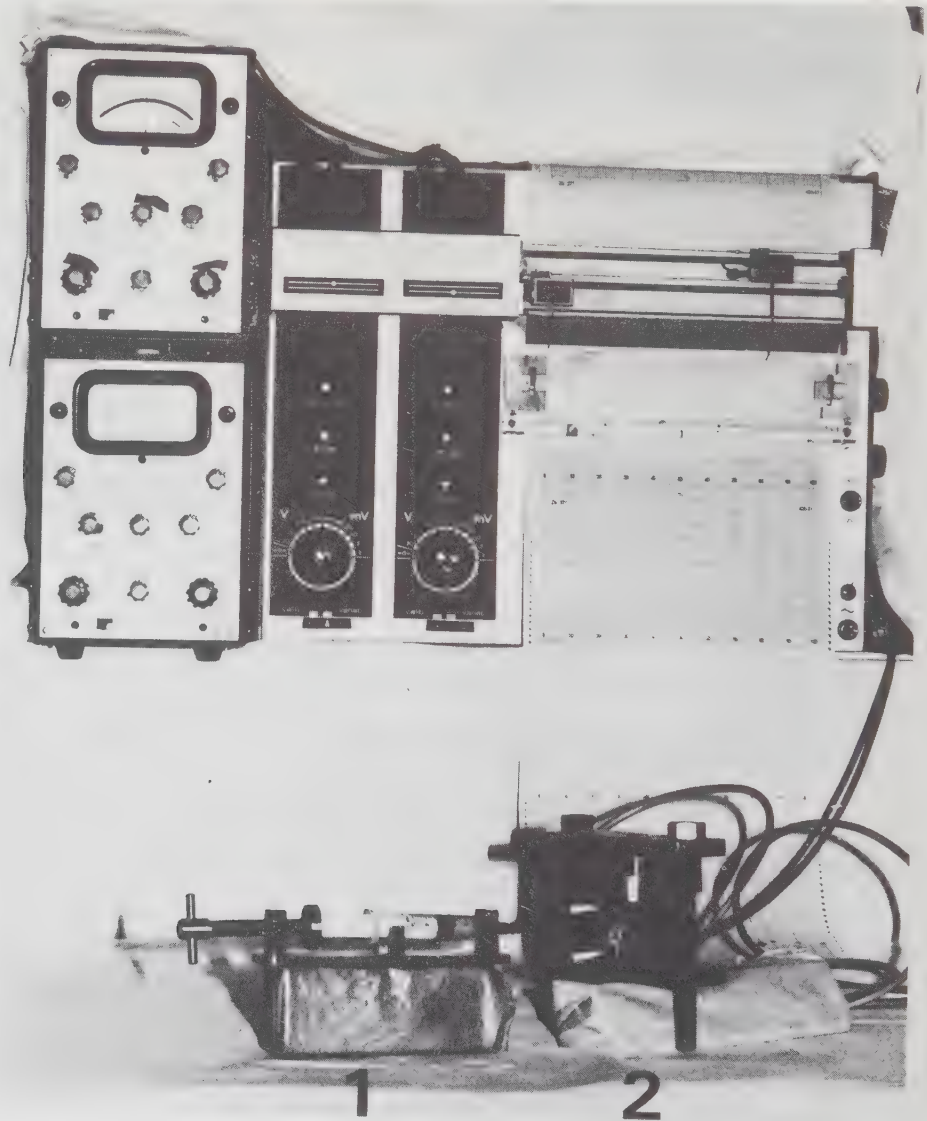
Abb. 6.1.4.3

Versuchs -u. Vergleichspräparat

Abb. 6.1.4.2 zeigt die Übereinanderprojektion von Leeraufnahme und Aufnahme nach Instillation von ca 1 ml Silicon Elastomer Gel ohne Vergleichsbandscheibe, Abb. 6.1.4.3 mit unbehandelter Vergleichsbandscheibe. Die exakte Übereinanderprojektion der Meßpunkte der unbehandelten Bandscheibe beweist, daß die Verschiebung des Abstandes der Meßpunkte beim Versuchspräparat kein röntgenologischer Artefakt ist , sondern den Effekt der Volumen -u. Höhenzunahme der Bandscheibe dokumentiert.

6.1.5 Messung des Druckverhaltens während der Instillation

Während der in 6.1.3 beschriebenen Instillation von Silicon Elastomer Gel in den Bandscheibeninnenraum wurde isometrisch unter Verwendung der in 5.1.3 beschriebenen, halbierten Meßanordnung der intradiskale Druckverlauf registriert. Zum Vergleich wurde eine Versuchsreihe mit Instillation von NaCl - Lösung durchgeführt.



- 1 = Instillationsapparatur mit Spritze
- 2 = Präparat mit Meßdose und Spannrahmen

Abb. 6.1.5.1 Druckregistrierung während Instillation

6.1.6 Messung des intradiskalen Druckverlaufs unter Belastung

Unter Verwendung der in 5.1.3 beschriebenen, kompletten Meßanordnung wurde der intradiskale Druckverlauf nach Instillation von 1 ml Silicon Elastomer Gel gegen einen unbehandelten Leerwert isometrisch aufgezeichnet.

Der Ausgangspunkt der Registrierungen lag jedoch nicht bei einem Andruck von 5 kp, sondern Versuchs -und Vergleichspräparat wurden einer initialen Belastung von 180 kp in ihren Spannrahmen ausgesetzt.

Es handelt sich bei diesem Verfahren nicht um die Messung des Quellbestrebens der Bandscheiben , sondern um die Registrierung des Verlaufs des Belastungsdrucks (hydrostatischen Drucks) im Zwischenwirbelabschnitt.

6.1.7 Makroskopische Untersuchung des Bandscheibeninnenraums der behandelten Präparate

Alle verwendeten Wirbelkörper - Bandscheiben - Wirbelkörperpräparate wurden nach Abschluß der technischen Messungen einer makroskopischen Untersuchung unterzogen.

Zu diesem Zweck wurden die Bandscheiben mit einem Amputationsmesser vorsichtig horizontal durchtrennt.

Um nach dem Aufschneiden ein klares Bild über die Lage des Silicon Depots zu gewinnen, war eine äußerst vorsichtige Abpräparation des stark adhäsiven

Silicon Elastomer Gels von der Schneide des Amputationsmessers nötig. Auf diese Weise konnte annähernd der

Originalzustand nach Instillation bewahrt werden (s.Abb.6.2.1.1).

6.2 Ergebnisse und Diskussion

6.2.1 Ergebnisse

Silicon Elastomer Gel läßt sich unter gewissen Voraussetzungen erfolgreich in die Bandscheibe instillieren:

1. Weitgehende Entlastung der zu behandelnden Bandscheibe bis zu einem Restbelastungsdruck von ca 5 kp
2. Kontrollierte, langsame Instillationstechnik
3. Verwendung druckstabiler Spritzen und Kanülen in einer Instillationsapparatur

Je nach Lage und Verschiebung der Punktionskanüle stellte sich das Silicon - Depot im Bandscheibeninnenraum auf der Röntgenaufnahme mehr scheibenförmig oder mehr kugelförmig dar. Während des Versuchszeitraumes der einzelnen Präparate änderten sich Form und Lage des Silicon Depots kaum. Bei den makroskopischen Untersuchungen nach horizontalem Aufschneiden der Bandscheiben befand sich das meist zusammenhängende Silicon Depot in bereits vorhandenen oder durch die Instillation artifiziell geschaffenen Hohlräumen des Nucleus pulposus, d.h. gegebenenfalls wurde die Masse des Nucleus pulposus um das entstehende Silicon Depot auseinandergedrängt.

Eine Mischung des Silicon Elastomer Gels mit der Bandscheibengrundsubstanz wurde trotz der hohen Belastungsdrucke und der relativ langen Kontaktzeit (pro Versuch ca 3 - 4 Tage) in keinem Fall festgestellt. Die Faserlamellen eines intakten Anulus fibrosus stellen bei makroskopischer Betrachtung eine

unüberwindbare Barriere für das Silicon Gel dar.
Eine Instillation des Silicon Gels zwischen die
Faserlamellen des Anulus fibrosus ist praktisch
undurchführbar. Ein Beispiel für Lage und Form des
Silicon Depots zeigt Abb. 6.2.1.1.

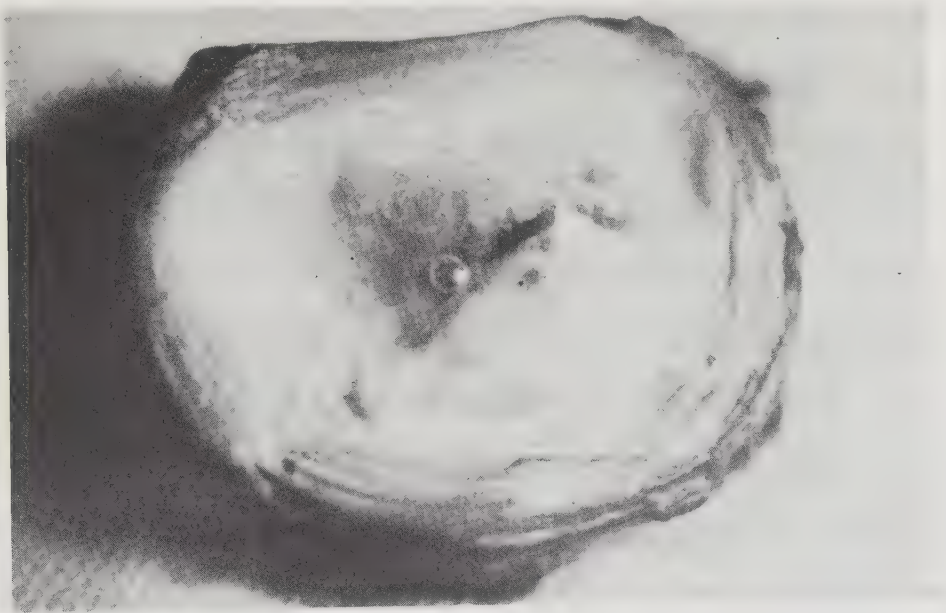


Abb. 6.2.1.1

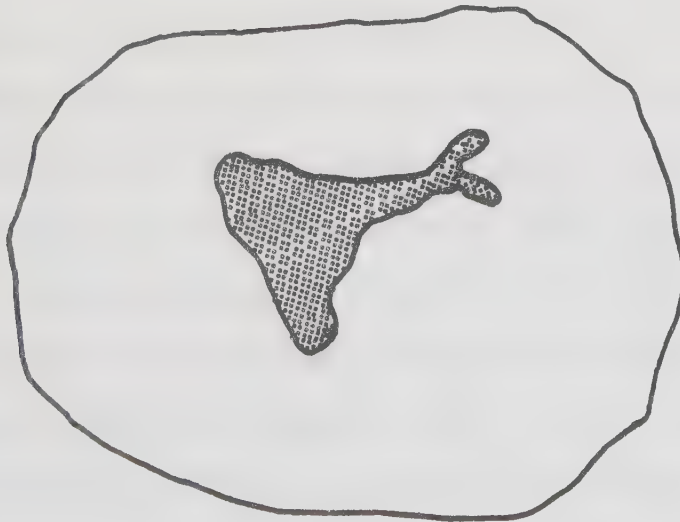


Abb. 6.2.1.2

♦♦♦♦♦♦♦♦♦♦ = Silicon Depot

Zur Illustration ist in Abb. 6.2.1.2 die Lage des
Silicondepots in Abb. 6.2.1.1 skizziert.

Die Höhenmessungen ergaben regelmäßig ein Auseinander-
rücken der Meßpunkte und damit eine Höhenzunahme der
Bandscheiben nach Instillation von Silicon Elastomer Gel.
Die Höhe des Vergleichspräparates blieb unverändert.
Tabelle 8.2.1 (im Anhang) gibt detailliert Aufschluß
über die bei den einzelnen Instillationen erreichte
Höhenzunahme und den Zustand nach Kompression.

In 23 Versuchen wurde bei einer annähernd konstanten
Injektionsmenge von 1 ml eine durchschnittliche Höhen-
zunahme der Bandscheiben ($H_I - H_L$) um 1,1 mm erreicht
(H_I = Höhe nach Instillation; H_L = Höhe bei Leeraufnahme).
Selbst unter längerer, hoher Kompression kann das
Silicon Gel bei verschlossenem Stichkanal den Band-
scheibeninnenraum nicht verlassen. Ein Vergleich der
Höhen von behandeltem und unbehandeltem Präparat vor und
nach Kompression ermöglicht eine Aussage über die
Stabilität und den Volumeneffekt des Silicon Depots
unter extremer Belastung. Prüfgröße ist hier der Quotient
 $\frac{H_I}{H_K}$ (H_K = Höhe nach Kompression), der für je 15 Präparate
bestimmt wurde. Für die behandelten Präparate betrug
er im Mittel 1,23 und für die Vergleichspräparate 1,37.
Die Höhenabnahme unter Kompression war für die behandelten
Präparate somit um ca. 30% geringer als für die Leerpräparate.
Silicon Elastomer Gel erweist sich bei intaktem Anulus
fibrosus als ein stabiles Depot im Bandscheibeninnenraum.
Bei der isometrischen Messung des Druckverlaufs während
der Volumenauffüllung konnte aufgrund der schrittweisen
Instillationstechnik keine kontinuierliche Kurve aufge-
zeichnet werden.

Vom Ende der Andruckerhöhung auf den Spritzenstempel bis zur endgültigen Gleichgewichtseinstellung im druckmechanischen Spritzen-Kanülen-Bandscheibensystem - erkennbar am Zeigerstillstand des Kompensations-schreibers - dauerte es bei jedem einzelnen Injektionsintervall in der Regel 30 - 60 sec. , bedingt durch die langsame Fließgeschwindigkeit des Silicon Elastomer Gels. Anhand der Druckwerte, die sich gegen Ende der einzelnen Instillationsintervalle einstellten, wurde für jede Registrierung eine Regressionsgerade durch die gewonnenen Meßpunkte berechnet. Ihre Steigung ist der empirische Regressionskoeffizient; er gibt in unserem Fall an, um wieviel kp der Druck ansteigt, wenn das Volumen um 1 ml zunimmt.

Tabelle 8.2.2 im Anhang beschreibt detailliert die Druckzunahme pro Instillationsintervall, die Steigung m der einzelnen Regressionsgeraden und die mittlere Steigung $\bar{m}$ aus allen 23 Registrierungen.

In die Tabelle wurden die Registrierungen nur bis zu dem Punkt aufgenommen, an dem durch Störungen am Lür-Lok Verschuß die Instillation unterbrochen oder abgebrochen werden mußte.

Durchschnittlich ließen sich 0,78 ml Silicon Gel komplikationslos in die Bandscheibe instillieren.

Der empirische Regressionskoeffizient beträgt gemittelt 48,4 , d.h. pro 0,1 ml Volumenzunahme durch Silicon steigt der intradiskale Druck um durchschnittlich 4,84 kp an.

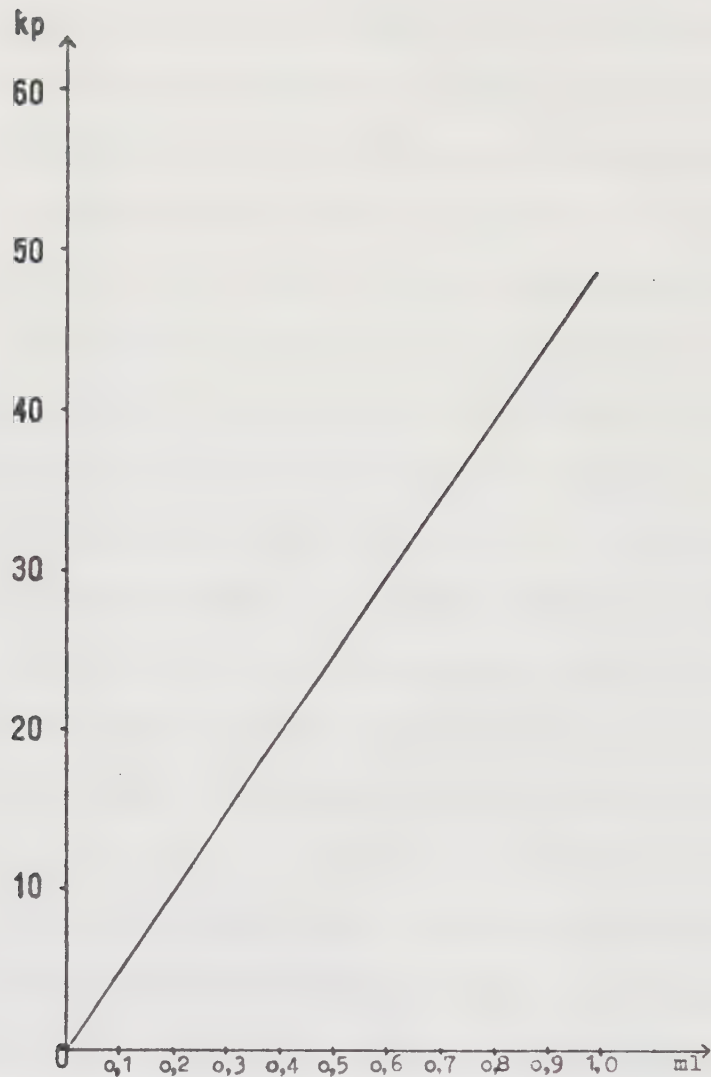


Abb. 6.2.1.3 Regressionsgerade der Druckzunahme
bei Siliconinstillation

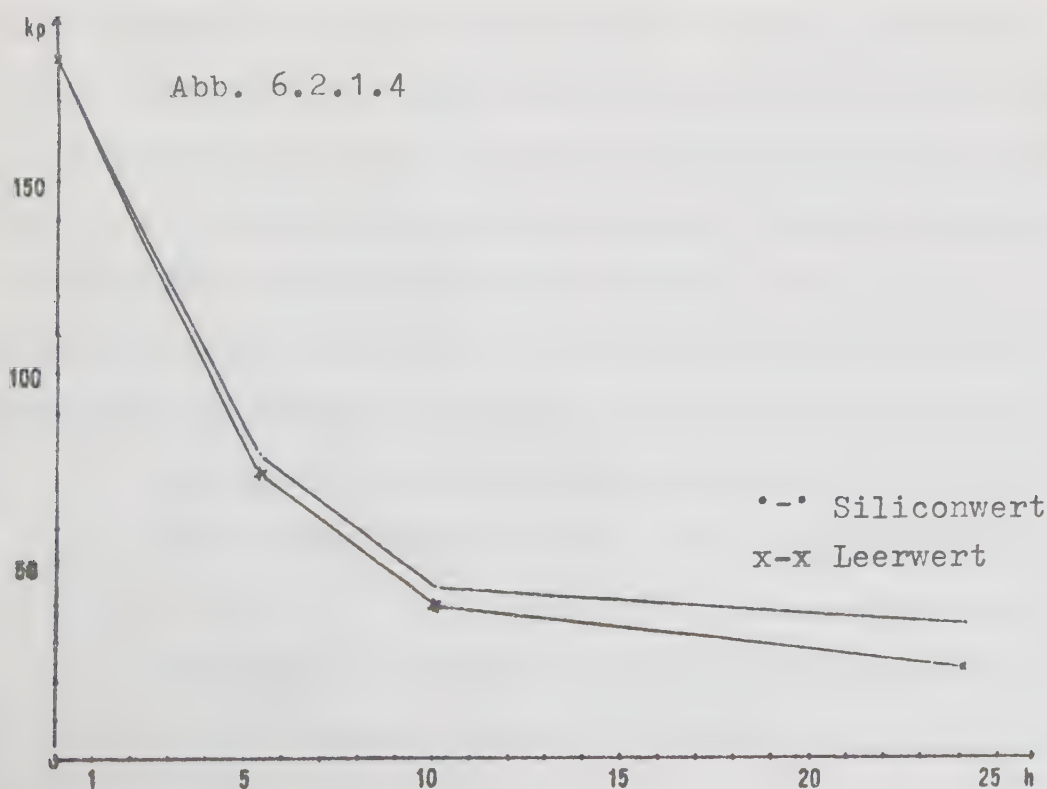
Bei der vergleichsweise durchgeführten Versuchsreihe mit NaCl - Lösung wurde in allen Fällen ein unverzügter initialer Druckanstieg von durchschnittlich 4,1 kp/ 0,1 ml festgestellt; der Druck nahm allerdings im weiteren Verlauf schnell wieder ab, bedingt durch die beschleunigte hydrostatische Abpressung der NaCl - Lösung durch die semipermeablen Bandscheibengrenzen hindurch.

Die Instillation von Silicon Elastomer Gel erhöht den intradiskalen hydrostatischen Druck und begünstigt

somit die Abpressung des Hydratationswassers der Mucopolysaccharide durch Verschiebung des osmotisch - hydrostatischen Gleichgewichts.

Eine Beurteilung dieses nur biochemisch genau quantifizierbaren Einflusses auf die Biomechanik in Relation zum beabsichtigten Volumeneffekt der Silicon Instillation ermöglichen die Ergebnisse der abschließenden isometrischen Druckregistrierungen bei initialem Belastungsdruck von 180 kp. Durch Abpressung von Flüssigkeit erniedrigte sich der initiale Belastungsdruck von 180 kp auf 25 - 40 kp nach 24 Stunden. Der intradiskale Druck des mit Silicon (1 ml) behandelten Präparates lag bei Vergleich der 24 -Std.-Werte von 6 Registrierungen durchschnittlich 7,5 kp über dem der unbehandelten Vergleichsbandscheibe (siehe Abb. 6.2.1.4).

Der druckerhöhende Depoteffekt des Silicons bleibt auch unter Belastung erhalten. Ihm gegenüber ist der biomechanische Einfluß des abgepreßten Hydratationswassers von untergeordneter Bedeutung.



6.2.2 Diskussion

Silicon Elastomer Gel ist die erste untersuchte Substanz, deren Depot - Effekt sich auch längere Zeit nach Instillation makroskopisch feststellen läßt, was in erster Linie auf die chemische Neutralität, osmotische Indifferenz und Biostabilität der Substanz zurückzuführen ist.

Bei intaktem Anulus fibrosus läßt sich durch eine gezielte, kontrollierte Instillation von Silicon Elastomer Gel in den Bandscheibeninnenraum ein in jeder Hinsicht indifferentes, stabiles Depot mit annähernd idealen mechanischen Stoßdämpfereigenschaften erzielen, das sich unter extremen Belastungen während der Versuche bewährt hat und bei seiner guten Biocompatibilität den Anforderungen gewachsen erscheint, die unter klinischer Anwendung an die Substanz zu stellen sind.

Das Auftreten mechanischer Probleme bei der Volumenauffüllung der Bandscheibe läßt sich unter genauer Beachtung der beschriebenen Instillationstechnik auf ein Minimum reduzieren, wenn eine weitgehende Druckentlastung der zu behandelnden Bandscheibe während der Instillation gewährleistet ist. Die Versuche wurden an vergleichsweise gesunden Bandscheiben mit annähernd normalem Gewebeturgor durchgeführt. Das Hineinbringen von zusätzlichem Volumen in noch relativ intakte Bandscheiben ist hier natürlicherweise erschwert.

Bei der therapeutischen Zielgruppe " gelockerte Bandscheiben mit intaktem Anulus fibrosus " ist

eine Volumenauffüllung unter Extension möglicherweise erleichtert; auf jeden Fall ist angesichts der Irreversibilität der Silicon Instillation eine exakte Indikationsstellung unabdingbare Voraussetzung. Bei dem klinisch praktikabelsten dorsalen transduralen Zugang zur Bandscheibe wurden in den in vitro Versuchen Undichtigkeiten des Stichkanals nach Extraktion der Punktionskanüle beobachtet, begünstigt durch den erhöhten intradiskalen Druck und die dorsal relativ dünne Faserlamellenschicht des Anulus fibrosus, die u.U. zum völligen Verschuß des Stichkanals nicht ausreicht. Als zuverlässiger erwies sich der klinisch ebenfalls durchführbare laterale Zugang.

Aufgrund der für Silicon Partikel in der Literatur beschriebenen Metastasierungsphänomene ist eine tierexperimentelle Instillations -und Verträglichkeitsstudie vor der klinischen Erprobung angezeigt. Es wurde zwar eine sterilisierbare Instillationsapparatur entwickelt, jedoch sollten bei klinischer Erprobung bereits werkseitig aufgefüllte, druckstabile Spritzen mit Gewinde zwischen Stempel und Zylinderwand Verwendung finden, da besonders das sterile, blasenfreie Abfüllen ein großes Problem darstellt.

Die festgestellte Belastungsstabilität des in den Bandscheibeninnenraum eingebrachten Silicon Depots ist klinisch besonders zur Behandlung der Bandscheibenlockerung mit Demarkierung von Bandscheibengewebe von Bedeutung.

Lockerungen und irreversible Sinterungen der Bandscheibe stellen den Ausgangspunkt für funktionsmechanische

Überbeanspruchungen der Wirbelgelenke und daraus resultierende Beschwerden dar. Auch Wurzelkompressions-syndrome haben ihre Ursache oft in gelockerten und gesinterten Bandscheiben.

Da ein einmal in den Bandscheibeninnenraum eingebrachtes Silicon - Depot diesen unter physiologischen Bedingungen nicht verlassen kann, ist es aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften sehr dazu geeignet, langfristig eine Bandscheibenlockerung zu stabilisieren und eine eingeschränkte Stoßdämpferfunktion zu substituieren.

Die erfolgreiche Instillation einer ausreichenden Menge Silicon Elastomer Gel ist unter Umständen in der Lage, langanhaltende Beschwerdefreiheit zu erzielen und die Indikationsbreite für operative Eingriffe in Zukunft einzuschränken.

7 Zusammenfassung

Es wurden einschließlich der Vorversuche insgesamt 118 Bandscheibenpräparate untersucht, davon 46 in den Quelldruckregistrierungen mit Periston und 58 im Rahmen der mit Silicon Elastomer Gel durchgeführten Versuchsreihe.

Voraussetzung für die Durchführung der Untersuchungen war die Intaktheit des Bandscheibengewebes und in erster Linie ein unbeschädigter Anulus fibrosus.

Durch die Instillation von Periston (Polyvinylpyrrolidon) in den Nucleus pulposus der Bandscheiben wurde der Quelldruck gegenüber dem unbehandelten Vergleichspräparat signifikant gesenkt, wobei eine gegenseitige Neutralisierung der für die Hydratationswirkung nötigen elektrischen Valenzen von Periston und Bandscheibengrundsubstanz von Bedeutung ist.

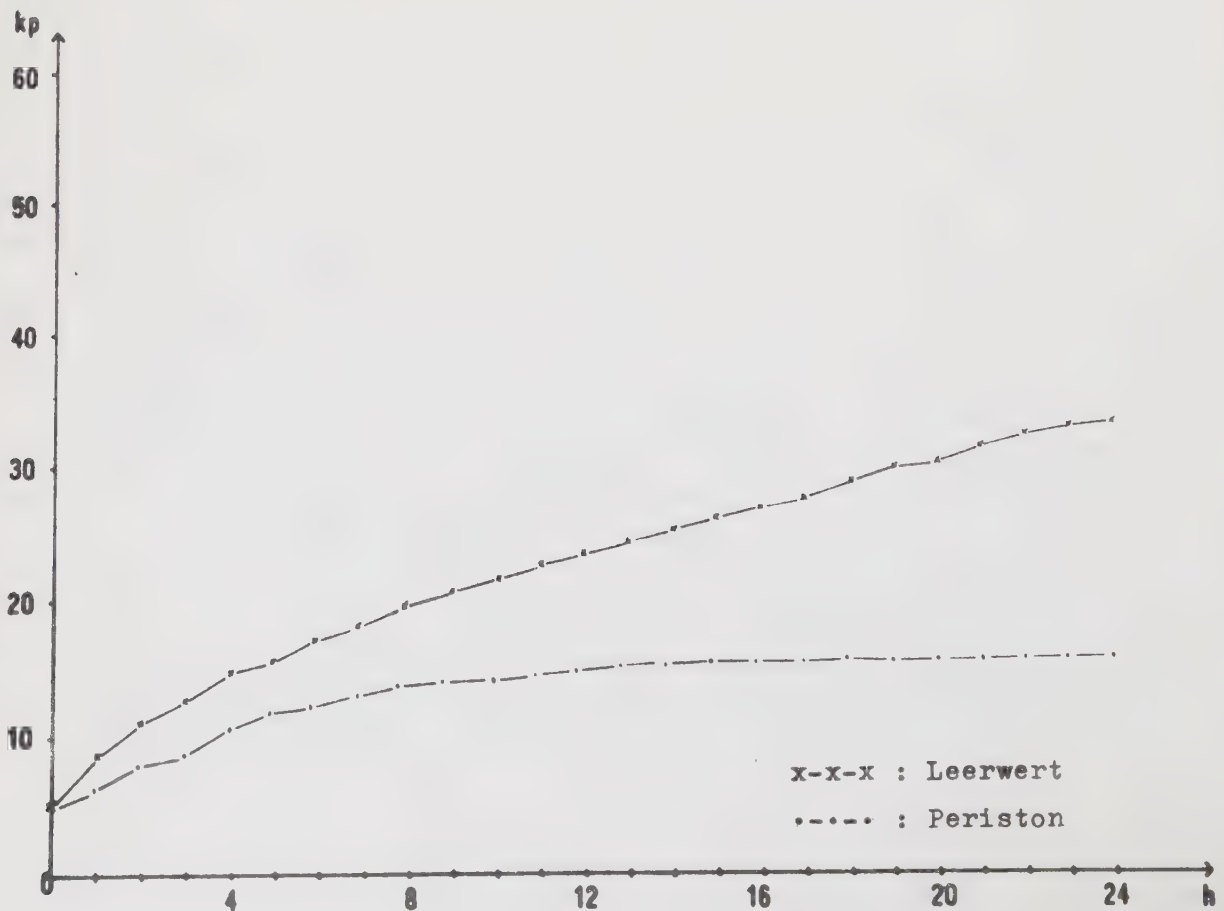
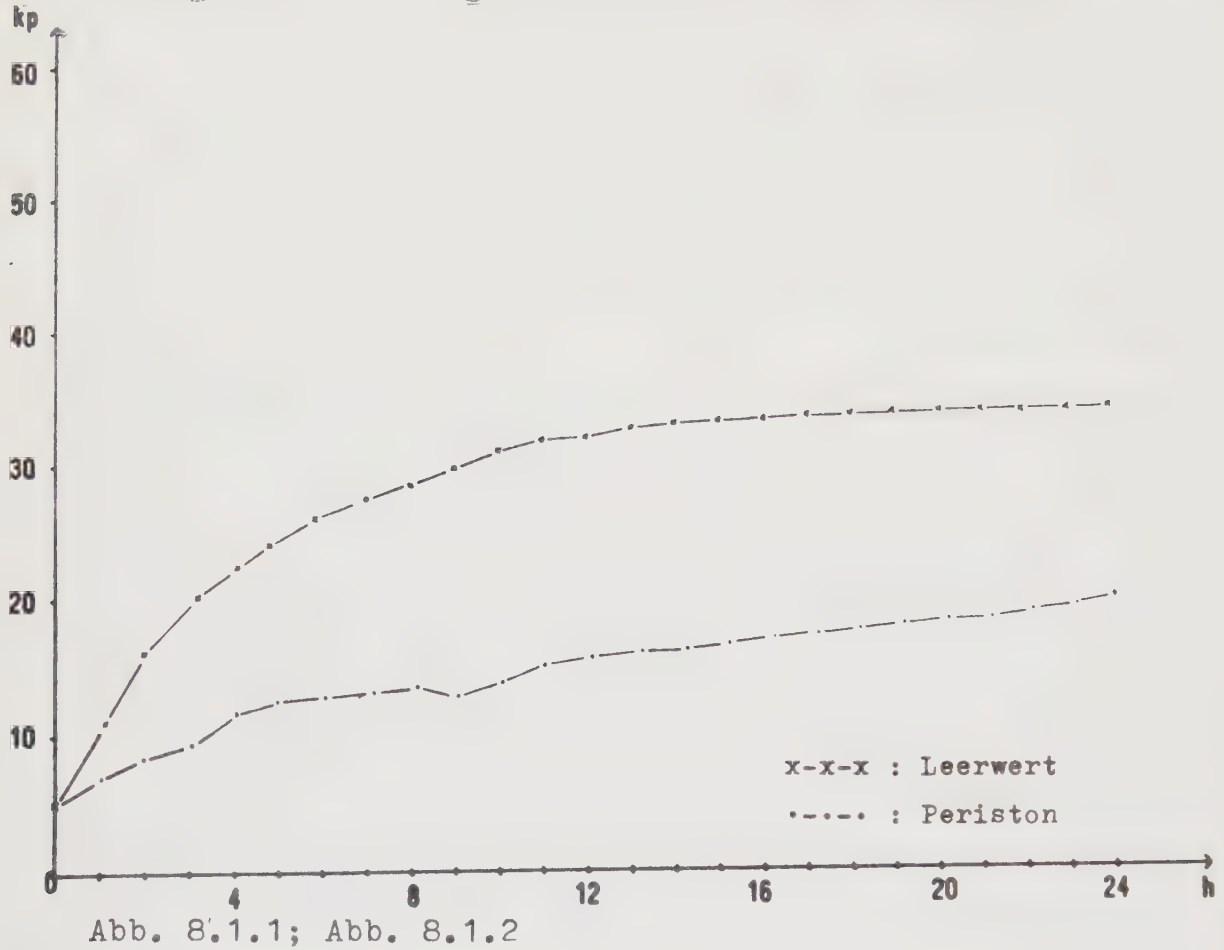
Eine regelmäßige Höhenzunahme und damit einhergehende intradiskale Druckzunahme konnte nach Instillation von Silicon Elastomer Gel festgestellt werden.

Silicon stellt in der Bandscheibe ein biologisch und mechanisch stabiles Depot dar und erscheint geeignet, die eingeschränkte Stoßdämpferfunktion einer gelockerten Bandscheibe substituieren zu können.

Da die Versuche unter annähernd physiologischen Bedingungen durchgeführt wurden, kann aus dem Ergebnis unter Vorbehalt auf entsprechendes Verhalten der Bandscheiben in vivo geschlossen werden.

8 Anhang

8.1 Auszüge aus den Original-Quelldruckregistrierungen



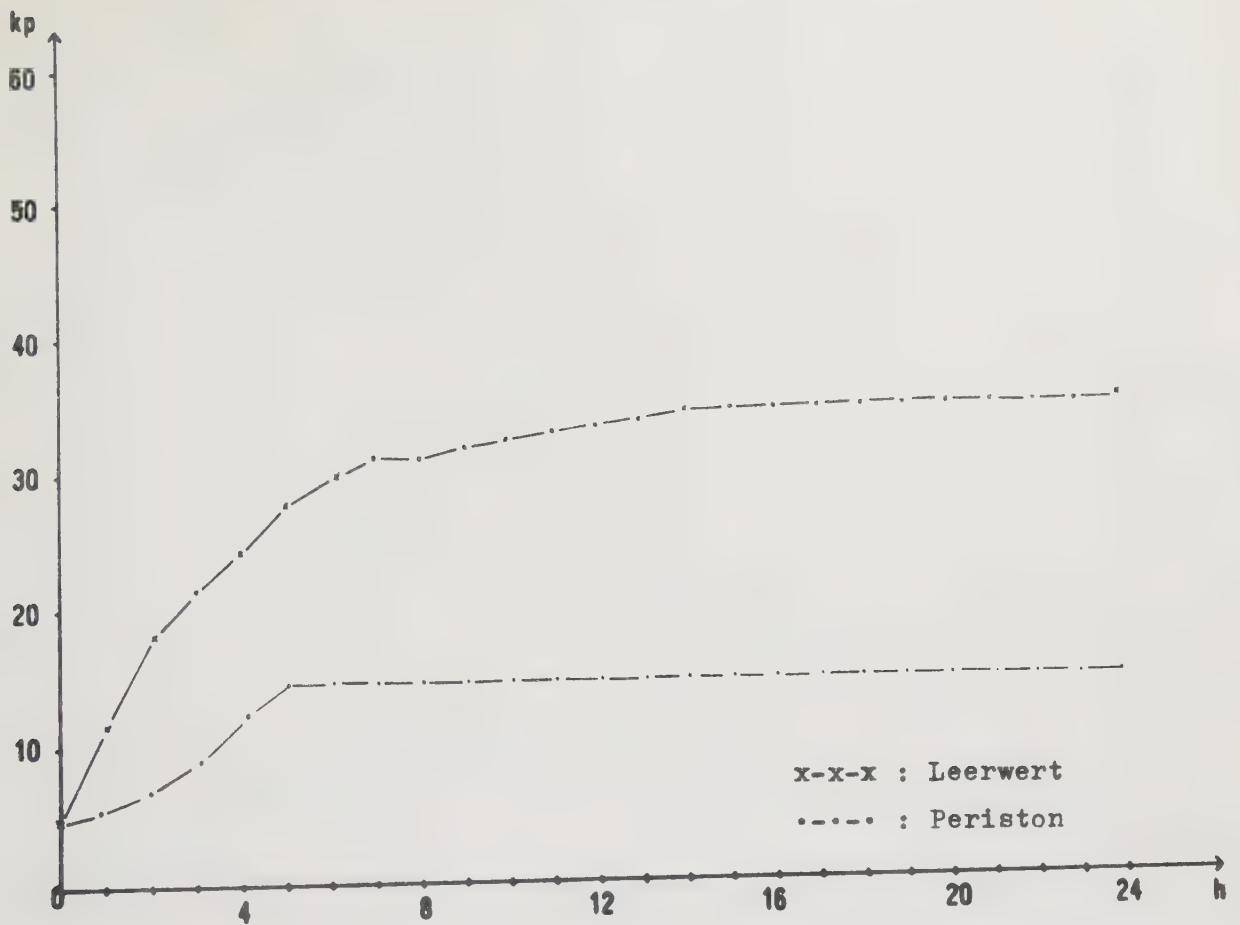


Abb. 8.1.3

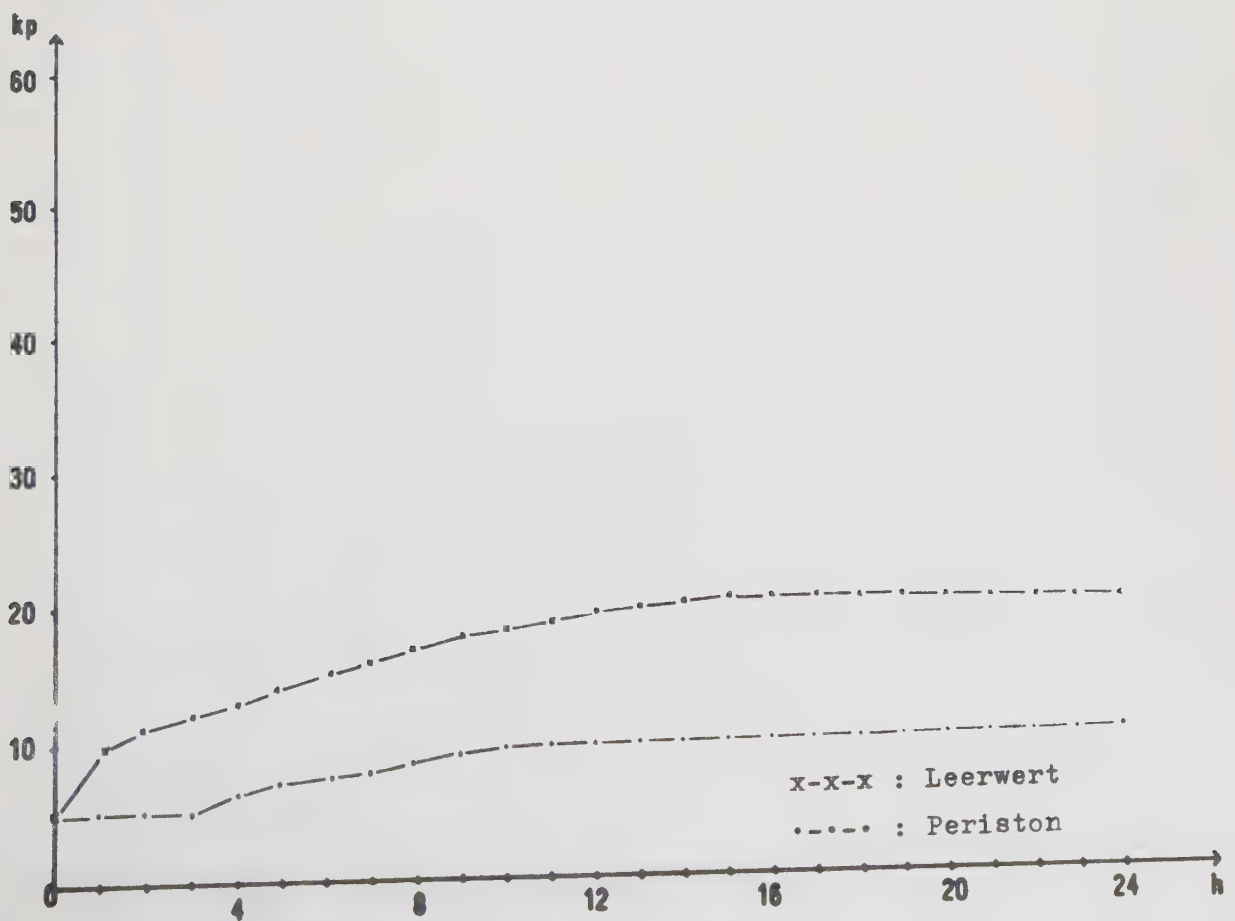


Abb. 8.1.4

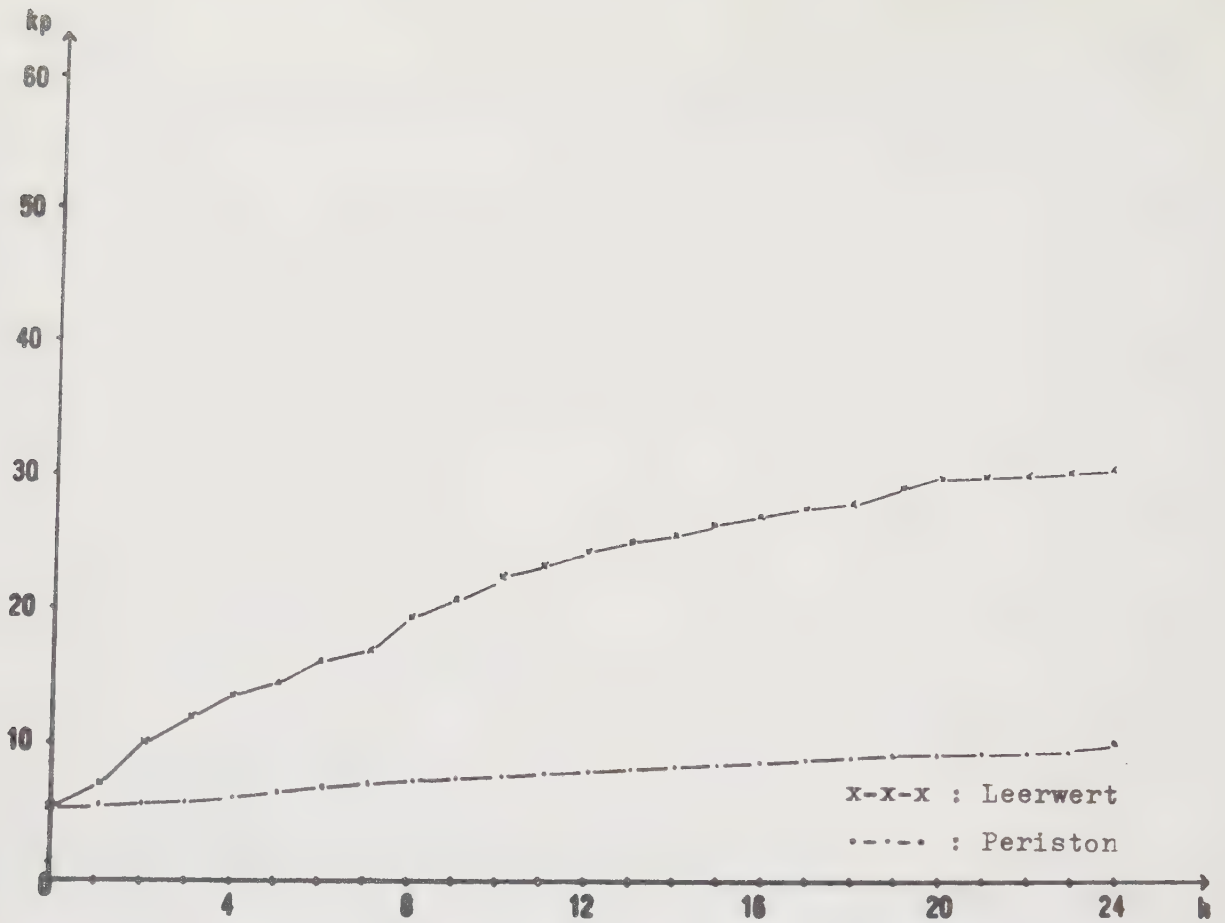


Abb. 8.1.5

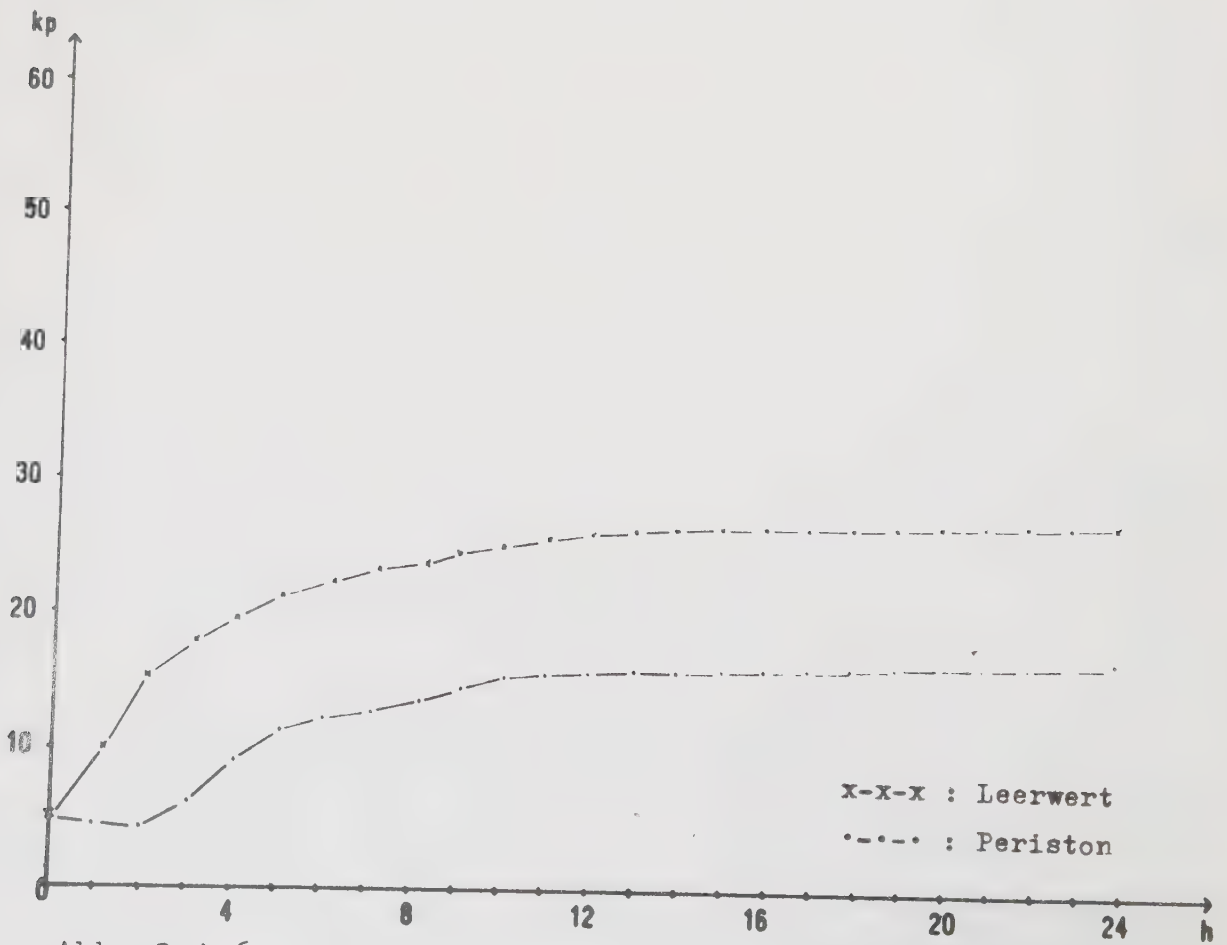


Abb. 8.1.6

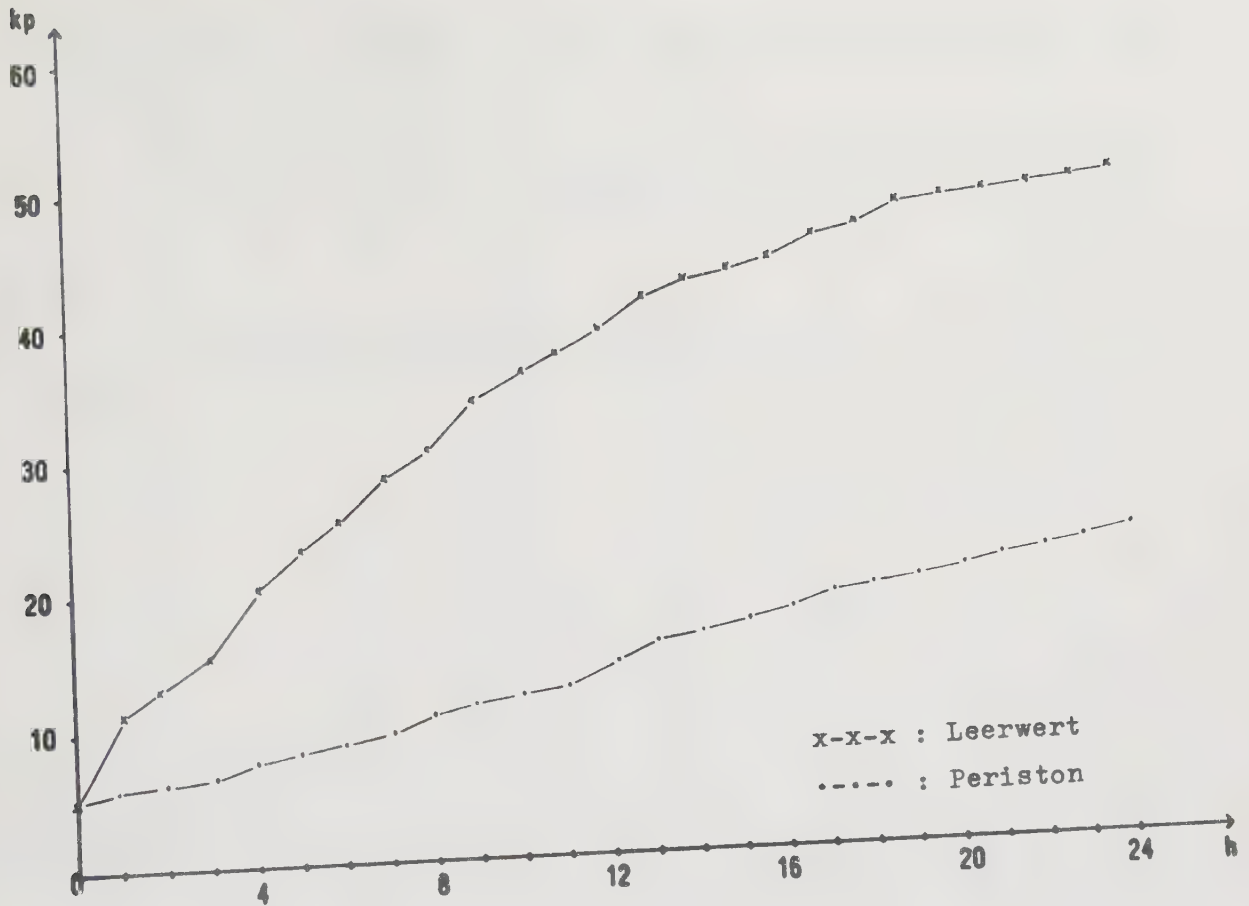


Abb. 8.1.7

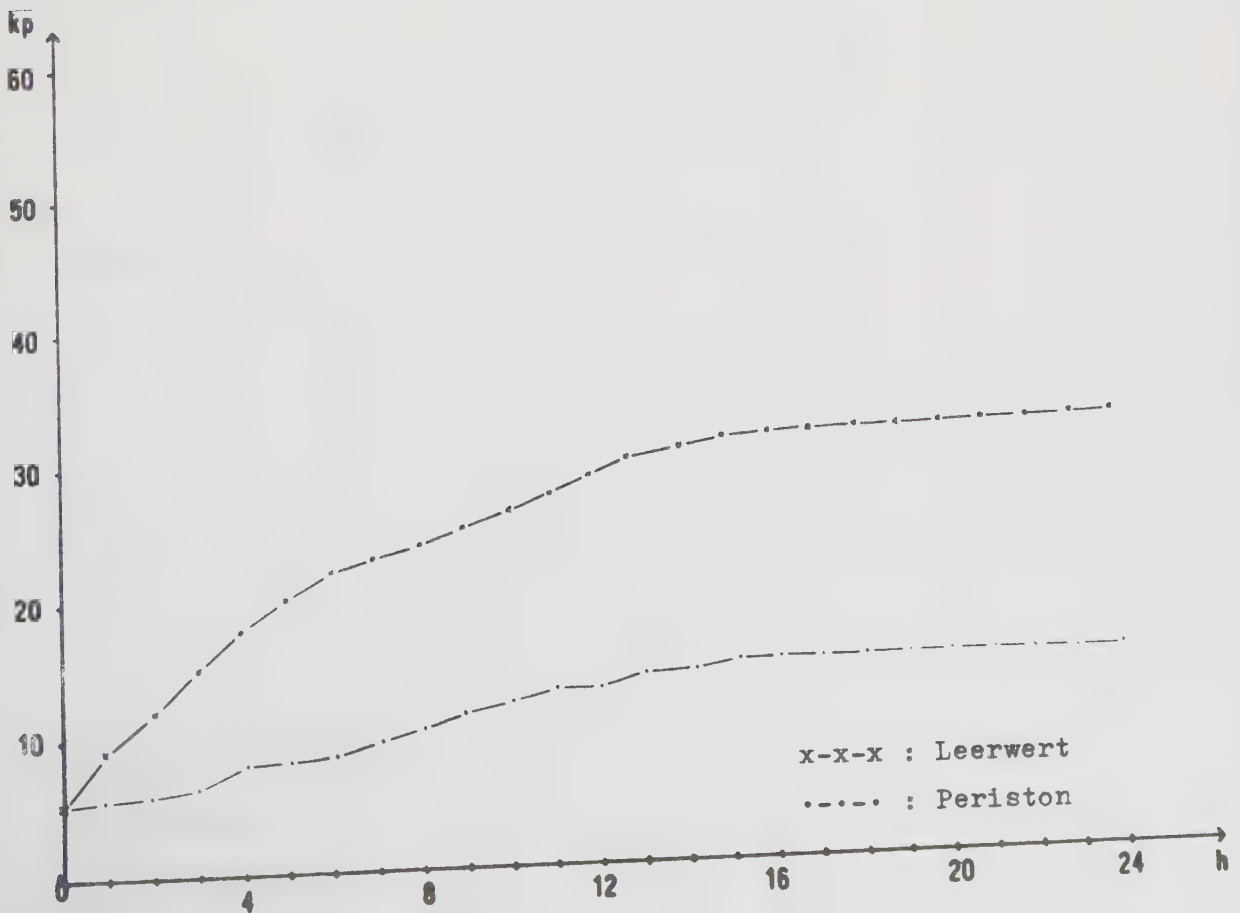


Abb. 8.1.8

Tabelle 8.2.1 (Versuchsreihe mit Silicon)

Höhendifferenzen vor und nach Instillation sowie nach
Kompression (Instillationsmenge ca 1 ml) :

Lfd. Nr	+/-	$H_L(\text{cm})$	$H_I(\text{cm})$	$H_K(\text{cm})$	$H_I - H_L(\text{mm})$	$\frac{H_I}{H_K}$
1	+	1,5	1,6	1,2	1,0	1,33
	-	1,0	1,0	0,5	0	2,0
2	+	1,15	1,2	1,0	0,5	1,2
	-	1,5	1,5	1,22	0	1,23
3	+	1,02	1,09	0,9	0,7	1,21
	-	1,19	1,19	1,02	0	1,16
4	+	2,9	3,05	2,5	1,5	1,22
	-	3,1	3,1	2,5	0	1,24
5	+	2,2	2,3	1,8	1	1,28
	-	3,3	3,3	1,8	0	1,83
6	+	1,7	1,8	1,35	1	1,33
	-	1,95	1,95	1,4	0	1,39
7	+	1,7	1,8	1,8	1	1,0
	-	2,25	2,25	1,3	0	1,73
8	+	1,8	1,9	1,45	1	1,31
	-	1,9	1,9	1,5	0	1,27
9	+	2,6	2,7	2,3	1	1,17
	-	1,6	1,6	1,1	0	1,45
10	+	1,8	1,95	1,4	1,5	1,39
	-	1,3	1,3	1,1	0	1,18
11	+	1,7	1,9	1,4	2	1,36
	-	1,5	1,5	1,1	0	1,36
12	+	2,0	2,1	1,7	1	1,23
	-	1,5	1,5	1,2	0	1,25

Lfd. Nr.	+/-	$H_L(\text{cm})$	$H_I(\text{cm})$	$H_K(\text{cm})$	$H_I - H_L(\text{mm})$	$\frac{H_I}{H_K}$
13	+	2,2	2,3	1,9	1	1,21
	-	1,4	1,4	1,2	0	1,16
14	+	2,1	2,2	1,9	1	1,16
	-	2,0	2,0	1,8	0	1,17
15	+	2,8	2,9	2,6	1	1,11
	-	2,3	2,3	2,0	0	1,15
16	+	2,4	2,5	-	1	-
17	+	2,2	2,25	-	0,5	-
18	+	2,2	2,4	2,1	2	1,14
19	+	1,6	1,7	1,6	1	1,06
20	+	2,0	2,15	2,0	1,5	1,08
21	+	2,8	2,9	2,75	1	1,05
22	+	2,0	2,15	2,0	1,5	1,08
	-	1,75	1,75	1,55	0	1,13
23	+	1,45	1,5	1,4	0,5	1,07
	-	1,4	1,4	1,3	0	1,08

4 Versuche Aqua dest.:

24	+	2,4	2,45	-	0,5	-
25	+	2,5	2,6	-	1,0	-
26	+	2,6	2,65	-	0,5	-
27	+	2,2	2,25	-	0,5	-

Zeichenerklärung:

+ = behandelt

- = unbehandelt

H_L = Höhe bei Leeraufnahme; H_I = Höhe nach Instillation

H_K = Höhe nach Kompression

Tab. 8.2.2

Intradiscale Druckzunahme bei Instillation von Siliconelastomer
in 0,1ml - Intervallen :

Lfd. Nr.	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0 (ml)	m
1	3,7	9,0	12,3	19,3	22,0	28,0	31,7	40,0	-	-	(kp) 50,0
2	4,7	10,3	16,7	20,3	23,0	31,7	35,7	-	-	-	(kp) 50,8
3	3,0	6,3	10,0	15,3	20,0	23,7	29,3	38,3	-	-	(kp) 47,4
4	3,7	6,3	10,0	16,3	22,7	30,0	36,0	39,0	-	-	(kp) 55,9
5	3,3	6,7	11,0	14,0	17,3	23,7	33,3	-	-	-	(kp) 44,0
6	3,7	7,3	14,3	20,3	28,0	31,0	38,0	42,0	-	-	(kp) 64,4
7	3,0	3,7	5,0	7,0	8,0	9,7	12,0	13,3	15,3	21,7	(kp) 18,5
8	2,7	5,0	8,3	12,3	17,0	20,3	27,7	32,0	-	-	(kp) 43,3
9	4,3	8,0	11,7	15,7	20,3	25,3	28,7	31,3	-	-	(kp) 43,1
10	4,0	7,0	10,7	15,7	22,0	28,7	31,3	38,3	44,7	-	(kp) 50,9
11	4,3	8,0	13,3	20,7	28,7	36,7	-	-	-	-	(kp) 57,2
12	4,3	9,0	14,7	21,0	30,0	-	-	-	-	-	(kp) 51,5
13	3,3	6,7	12,7	19,3	23,3	28,7	35,6	-	-	-	(kp) 51,5
14	4,3	9,3	15,0	20,3	23,7	28,3	33,8	-	-	-	(kp) 48,2
15	2,7	5,0	8,0	13,3	19,0	27,0	34,0	-	-	-	(kp) 48,5
16	4,0	7,0	11,3	17,0	20,0	28,3	-	-	-	-	(kp) 42,2
17	3,0	6,3	10,3	12,7	17,0	24,7	33,0	-	-	-	(kp) 44,5
18	3,3	7,7	13,3	23,3	-	-	-	-	-	-	(kp) 47,3
19	3,0	6,0	10,3	13,7	19,0	25,3	32,0	37,0	-	-	(kp) 50,4
20	3,7	7,0	11,0	13,3	21,0	29,0	-	-	-	-	(kp) 42,6
21	4,3	8,3	12,3	17,0	23,7	29,3	33,7	39,3	-	-	(kp) 53,4
22	3,0	6,7	9,7	16,0	22,3	26,0	34,0	40,7	-	-	(kp) 54,8
23	4,0	7,0	10,3	13,0	20,3	23,3	33,0	41,0	-	-	(kp) 52,4

$\bar{m} = 48,40$

$s_m = 8,43$

- Coventry, M. Sympositum Low Back and sciatic pain
J. Bone Jt. Surg. 50a (1968) 167
- Dahmen, G. Krankhafte Veränderungen des Bindegewebes
Z.Orthop.100(1966) Beilageheft
- Di Maio,VJ. Two anaphylactic death after chemo-
nucleolysis. J.Forensic Sci. 21(1) (1976)
- Dow Corning Qualitätsstandard von Silastic^o Mamma-
Prothesen, persönl. Mitteilungen (1978)
- Feffer, H.L. Treatment of low-back and sciatic pain
by injection of hydrocortisone into
degenerated intervertebral discs.
J. Bone Jt. Surg. 38A (1956) 585
- Fick, R. Handbuch der Anatomie und Mechanik der
Gelenke, Verlag Gustav Fischer, Jena 1904
- Finneson ,B. Low Back Pain.Lippincott,Philadelphia 1973
- Graham,C.E. Chemonucleolysis:A double blind study
comparing chemonucleolysis and
intradiscal hydrocortison in the
treatment of backache and sciatica.
Clin.Orthop.Rel.Res.105(1974)299
- Hassler,O. The human intervertebral disc
Acta orthop. scand.40 (1969) 765

- Hecht, G., Periston, ein neuer Blutflüssigkeitersatz
Weese, H. Münchener Med. W.schr. 1,11 (1943)
- Hirsch, C. Pathologie und Mechanik der aseptischen
Zwischenwirbelkrankheiten in: Wirbelsäule
in Forschung und Praxis Bd. 15,
hrsg. von H. Junghanns, Stuttgart 1960
- Hirsch, C. Studies on the pathology of the
low back pain J.B.J.S. 41 B(1959) 237
- Horton, W.G. Further observations on the elastic
mechanism of the intervertebral disc
J.B.J.S. 40 B , 552 (1958)
- Kaller, H. Pers. Mitteilung über biochemische
Eigenschaften von Polyvinylpyrrolidon
Leiter des Instituts für Pharmakokinetik
Bayer AG
- Krämer, J. Biomechanische Veränderungen im lumbalen
Bewegungssegment, in: Die Wirbelsäule in
Forschung und Praxis, Bd. 58, hrsg. von
H. Junghanns, Hippokrates Verlag ,1973
- Krämer, J. Intradiskale Instillationstherapie mit
Laternus, H. quelldruckreduzierenden Substanzen beim
lumbalen Bandscheibensyndrom
Z.Orthop.,113(6) 1031-8 (1975)

- Krämer, J. Ergebnisse nach intradiskaler Instillations-
Laternus, H. therapie beim lumbalen Wurzelsyndrom
Vent, J. Orthop. Praxis (1977)
- Krämer, J. Bandscheibenbedingte Erkrankungen
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978
- Kuschinsky, G. Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung
Thieme Verlag, Stuttgart 1978
- Levrat, M. Therapeutic use of insulin-subtosan in
Pellerat, J. diabetes; Bull.Soc.méd.hôp. Paris 1945
Moindrot, R. 61: 196
Murat, M.
- Lindner, M. Beeinflussung des Wiederaufrichtungsdrucks
der Bandscheibe durch intradiskale Instillation
Med. Diss. D'dorf 1975
- Loubatières, A. PVP, a retarding agent for insulin and
protamina zinc insulin: exp. demonstration
in the depancreatized dog.
Ann.endocr., Paris, 1946, 7:173
- Nachemson, A. Lumbar intradiscal pressure
Acta Orthop.Scand. Kopenhagen 1960
- Nyilas, E. Development of blood-compatible elastomers
Ward, R. Jr. J. Biomed.mat.res. 11(1) 69-84 (Jan. 1977)

- Onofrio, Bm. Injection of chymopapain into intervertebral disc, prel.rep.J.Neuros.42(4)384-8 (1979)
- Ravin,H. Polyvinylpyrrolidon as a plasma expander
Seligman,A.M. Studies on its excretion,distribution and
Fine,J. metabolism.New.Engl.J.Med.247,921-9 (1952)
- Reischauer,F. Über die akuten Vertebralsyndrome,
Mkurse ärztl. Fortbildg.11(1961) 457
- Rigdon, Rh. Reaction associated with a silicone rubber
Dricks, A. gel: Exp.Study;J.Biomed.Mat.Res.9(6)
645-59 (1975)
- Ritchie,J.H. Age Changes in lumbar intervertebral discs
Fahrni, W.H. Can.J.Surg. 13 (1970) : 65
- Rousset, J. Use of retarding vehicle in the penicillin
therapy of gonorrhea. Ann.derm.syph.,
Par.,1946, 6:709
- Schmorl, G. Zur pathologischen Anatomie der
Lendenbandscheiben.Klin.Wschr.2(1932)1369
- Schmorl, G. Über Verlagerungen von Bandscheibengewebe
und ihre Folgen.Arch.klin.Chir.172 (1932)
- Schmorl, G. Die gesunde und die kranke Wirbelsäule
Junghanns, H. in Röntgenbild und Klinik, 5.Auflage
Thieme, Stuttgart 1968
- Schubert, R. Über die Ausscheidung an Periston gebundener
Stoffe u. Periston selbst. Klin.Wschr.1948

- Schubert, R. Tissue washing with synthetic colloids
Angew.Chem., 1949, 61: 492
- Schubert, R. A new means of detoxicating the body
by replacing the bile-liver system by
the kidneys as organs of excretion
of substances bound to artificial
colloids. Rev. Gastroent., N.Y. (1950)
- Smith, L. Enzyme dissolution of the nucleus
pulposus in humans. J. Am. Med. Ass. 197
(1964) 134
- Smith, L. Chemonucleolysis. Clin. Orthop. 67 (1969) 72
- Stern, W.E.
Coulson, W.F. Effects of collagenase upon the
intervertebral disc in monkeys
J. Neurosurg. 44 (1976) 32-44
- Sussman, B.J. Vortr. 26. Clin. Meet. Amer. Med. Ass.,
Cincinnati 1972, Ref. Prax. Kurier 51 (1972)
- Takeda, T. Three-dimensional observation of
collagen frame work of human lumbar
discs. J. Jap. orthop. Ass. 49 (1975) 45
- Töndury, G. Zur Anatomie und Entwicklungsgeschichte
der Wirbelsäule mit besonderer Berück-
sichtigung der Altersveränderungen der
Bandscheibe. Schweiz. Med. Wschr. 85 (1955)

- Töndury, G. Entwicklungsgeschichte und Fehlbildungen
der Wirbelsäule, in: Die Wirbelsäule in
Forschung und Praxis, Bd. 7, hersg.
von H. Junghanns, Hippokrates V. 1958
- Töndury, G. Angewandte und topografische Anatomie
4. Aufl. Thieme, Stuttgart 1970
- Wassilev, W. Altersveränderungen der Ultrastruktur
des Nucleus pulposus; Comptes rendus
de l'Académie bulgare des Sciences
23 (1970): 595
- Wiltse, L.L., Chymopapain chemonucleolysis in
Widell, E.H., lumbar disc disease. J. Amer. med. Ass.
Yvan, H.A. 231, 5 (1975) 474

Lebenslauf

Am 27. Juni 1955 wurde ich als Sohn des Oberamtsrats Wilhelm Wendland und seiner Frau Hildegard , geb. Eckleber, in Gelsenkirchen geboren.

Vom Frühjahr 1961 bis zum Frühjahr 1965 besuchte ich die Wichern - Volksschule in Gelsenkirchen - Buer , anschließend das dortige Leibniz - Gymnasium , wo ich 1973 die Reifeprüfung bestand.

Von 1973 bis 1974 arbeitete ich als Krankenpflegehelfer in den Krankenanstalten Bergmannsheil Buer, bis ich im Sommersemester 1974 einen Studienplatz für Diplom - Chemie in Köln annahm.

Seit dem Wintersemester 1974/75 studiere ich an der Universität Düsseldorf Medizin.

Die ärztliche Vorprüfung habe ich im März 1976 und den ersten Teil des Staatsexamens im März 1977 in Düsseldorf bestanden.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Krämer für die Überlassung des Themas und die Beratung während der Durchführung der Untersuchungen.

Darüberhinaus möchte ich mich bei den Präparatoren des Instituts für Rechtsmedizin für die Bereitstellung des Untersuchungsmaterials und bei Herrn Kump in der physiologischen Werkstatt für die tatkräftige Unterstützung bei der Anfertigung der benötigten Instrumente bedanken.

